

Chondrodystrophia calcificans congenita
(Conradi-Hünemann-Syndrom)
Eine Fallbeschreibung als Beitrag zur
Differentialdiagnose

Helga Daum

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0076

AUS DER KINDERPOLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. Heinz Spiess

Chondrodystrophia calcificans congenita

(Conradi-Hünemann-Syndrom)

Eine Fallbeschreibung als Beitrag zur

Differentialdiagnose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helga Daum, geb. Umlauf

aus

Uffenheim/Bay.

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. J.-D. Murken
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Spiess
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	11.11.75

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
3. Kasuistik	21
3.1. Anamnese	21
3.2. Status präsens	22
3.3. Spezielle Untersuchungen	26
3.3.1. Radiologische Untersuchung	26
3.3.2. Dermatologische Untersuchung	45
3.3.3. Augenärztliche Untersuchung	45
3.3.4. HNO-ärztliche Untersuchung	46
3.3.5. Vermessung	46
3.3.6. Laboruntersuchungen	47
3.3.7. EMG	48
3.3.8. EEG, Encephalographie	49
3.3.9. Psychosomatische Untersuchung	50
3.4. Therapie	50
4. Diskussion	52
4.1. Radiologische Befunde	53
4.2. Dermatologische Befunde	59
4.3. Ophthalmologische Befunde	59
4.4. Morphologische Befunde	60
4.5. Laborchemische Befunde	60
4.6. Histologische Befunde	61
4.7. Prognose und Verlauf	62
4.8. Klassifizierung	62
4.9. Ätiologie	63
4.10. Differentialdiagnose	64
4.11. Therapie	65
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturverzeichnis	67
7. Danksagung	74
8. Lebenslauf	75

1. EINLEITUNG

Die Chondrodystrophia calcificans congenita (Ch.c.c.) ist eine selten vorkommende Erkrankung (1:500 000 nach Mörch, zitiert von BERG-STEDT), die durch stippchenartige epiphysäre und extraepiphysäre Kalkherde gekennzeichnet ist. Diese Verkalkungen korrelieren meist mit Verkürzungen und/oder Dysplasien der betroffenen Extremitäten und Skelettbereiche. Neben diesem Zentralsymptom weist das Krankheitsbild noch eine Reihe weiterer Anomalien auf, die sich in unterschiedlichem Ausmaß manifestieren und maßgebend für die Prognose quoad vitam sind. Nach SPRANGER lassen sich aufgrund radiologischer Kriterien mindestens 2 Biotypen unterscheiden, die verschiedenen Genotypen entsprechen:

1. Conradi-Hünemann-Typ: Hier finden sich vor allem epiphysäre, häufig asymmetrische Calcifizierungen und dysplastische Skelettveränderungen. Diese Form hat eine relativ gute Prognose; sie wird autosomal dominant, mit einer bedeutenden variablen Expressivität, vererbt.

1 a: Cutaneo-ossales Syndrom (52): Dieses Syndrom kann als eine Variante des Conradi-Hünemann-Typs angesehen werden. Im Vordergrund stehen ausgeprägte Hautveränderungen, wie follikuläre Atrophodermie, Pseudopelade der behaarten Kopfhaut in Kombination mit der mannigfachen Symptomatik der Ch.c.c. Es werden fast ausschließlich Mädchen betroffen. Familiäres Auftreten (52) läßt auf einen recessiven Erbgang schließen (11).

2. Rhizomeler Typ: Diese Form weist schwere, symmetrische proximale Verkürzungen der Extremitäten sowie deutliche Veränderungen der Metaphysen auf. Dieses Zustandsbild führt in der Regel vor Ende des ersten Lebensjahres zum Tode. Die Vererbung erfolgt auf autosomal recessivem Weg.

Bei beiden Formen nehmen mit fortschreitendem Alter der Kinder die Kalkstippchen an Zahl ab, um schließlich ganz in der Ossifikation zu ver-

schwinden. Die Diagnose ist somit nur noch aus den verbleibenden Skelettveränderungen zu stellen. Allerdings kann das äußere Erscheinungsbild breit variieren: von einem völlig normalen Befund bis hin zum Aspekt einer scheinbar ausgeprägten Chondrodystrophia fetalis.

In den folgenden Kapiteln soll die Vielgestaltigkeit dieses Krankheitsbildes anhand der Literatur und eines eigenen Falles dargestellt werden.

2. LITERATURÜBERSICHT

CONRADI beschrieb 1914 erstmals ein Kind mit chondrodystrophem Zwergwuchs, dessen "vorwiegend halbseitiges Auftreten" und "der ganz eigenartige Röntgenbefund" zu einer genaueren Untersuchung Anlaß gaben. Es fand sich eine Verkürzung aller Extremitäten, wobei das rechte Bein 3 cm kürzer als das linke war. Röntgenologisch waren im Bereich des Fußskeletts und der distalen Unterschenkelepiphysen sowie des Handskeletts kalkspritzerartige Veränderungen ("feiner Schrot") zu sehen. Neben einer Cataracta congenita bds, schmalen Lidspalten, Sattelnase und großem Mund mit breiter Zunge, fiel die verdickte und abschilfernde Haut, besonders an Brust und Abdomen, auf. (Abb. 1 und 2)



Abb. 1



Abb. 2

Der Autor deutete die Erkrankung als hypoplastische Form der Ch. fetalis mit vorzeitigem Auftreten von Knochenkernen; die feinen Kalkstippchen betrachtete er als "Vorläufer der späteren Knochenkerne".

TISDALL et al. veröffentlichten 1924 zwei Fälle, bei denen sich röntgenologisch feine Verkalkungsherde in den Epiphysen zeigten - jedoch ohne Extremitätenanomalien. Eines der beiden Kinder wies neben Gelenkkontrakturen generalisierte Hautveränderungen auf. Die Haut war rauh, trocken und gesprenkelt; es fanden sich warzenähnliche Gebilde am rechten Bein und beiden Ellenbogen sowie narbige Vertiefungen über einigen Wirbeln. Bei Palpation der Haut fielen subcutan gelegene harte Plaques auf. Die Eltern dieses 12-jährigen Jungen waren Cousins ersten Grades. Als Ursache der Kalkstippchen schied nach Ansicht der Verfasser ein metabolischer Faktor aus, da die Serumwerte von Ca und P normal waren; vielmehr machten sie ein lokales Geschehen, nämlich degenerative Vorgänge - gefolgt von Nekrose - für die Ablagerung von Ca-Salzen verantwortlich.

WISKOTT berichtete 1929 im Rahmen eines Vortrages von einem Kind, dessen rechtes Bein verkürzt war. Er hielt die Kalkherde in den Epiphysen und Gelenkknorpeln für "verfrühte Verkalkungen bei einer Chondrodystrophia foetalis", die durch Vigantolapplikation noch verstärkt auftraten.

LIGHTWOOD, dessen 1930 publizierter Fall auch die typischen Kalkstippchen, kombiniert mit symmetrischen Extremitätenverkürzungen, Gelenkkontrakturen, bds. Hüftluxation, bds. Cataracta congenita sowie trockener,

schilfriger Haut im Kopf-Gesichtsbereich aufwies, brachte als erster die Eigenständigkeit dieses Krankheitsbildes zum Ausdruck. Wie TISDALL sah auch er eine mukoide Degeneration der knorpeligen Matrix und sekundäre Verkalkung derselben als Ursache der Erkrankung an. Es bestand bei den Eltern seines Falles Konsanguinität.

HÜNERMANN hielt 1931 noch an der Auffassung fest, daß es sich bei seiner Patientin um eine Abortivform der Ch. fetalis handeln müsse; jedoch prägte er den bis heute geltenden Namen: Chondrodystrophia calcificans congenita. Bei dem Kind fielen eine Verkürzung des rechten Oberschenkels und eine starke Entwicklung der Weichteile beider Oberschenkel auf. Die Kalkstippchen fanden sich vornehmlich im Bereich der Extremitätenepiphysen sowie längs der Wirbelsäule und im Becken. Im Laufe einer Beobachtungszeit von 2 Jahren konnte ein allmähliches Verschwinden der feinen Verkalkungen festgestellt werden; die Verkürzung des rechten Oberschenkels blieb jedoch bestehen. Zudem war das Auftreten der Knochenkerne an Hand- und Fußwurzel stark verzögert.

BATEMAN stellte 1936 drei Fälle vor, die alle eine symmetrische Verkürzung der Extremitäten sowie trockene und schuppige Haut aufwiesen. Er deutete die Verkalkungen gleichfalls wie LIGHTWOOD und fügte hinzu, daß der Erbgang vermutlich recessiv sei.

Bei dem von BURCKHARDT 1938 veröffentlichten Fall lagen neben einer Verkürzung des Oberschenkels eine Skoliose, "Verdickung der Schulter- und Leistengegend" sowie eine Hepatomegalie vor. Die Haut war trocken, schilfrig, stellenweise rötlich verfärbt, feinpapulös erhaben, besonders an Handtellern und Fußsohlen. Vielfach zeigte die Haut eine weißliche Schuppung und Ablösung der Epidermis in größeren Flächen. Am behaarten Kopf fanden sich ähnliche Veränderungen. Anhand von Probeexcisionen stellte der Autor histologische Untersuchungen an. Er beurteilte die diffusen Kalkeinlagerungen als "Sequestrierung von abgestorbenem Gewebe" und war der Meinung, daß diese Verkalkungen "offenbar mit Verknöcherung nichts zu tun haben". Fibrinoide Verquellung mit nachfolgender Malazie der

Knorpelgrundsubstanz veranlaßten ihn zur Annahme, daß hier die malazische Form der Ch. fetalis vorläge.

BLOXSOM berichtete 1938 von einem auffallend pausbäckigen Kind, bei dem schwere Hautveränderungen ganz im Vordergrund standen. Die Haut war rot und verdickt, über den Körper verstreut fanden sich cremefarbene verhornte Plaques wechselnder Größe, die teilweise von der darunterliegenden Haut, ohne zu bluten, abgelöst werden konnten. Der Skelettbefund ergab eine Verkürzung des linken Beines sowie an allen Epiphysen diffuse Verkalkungen; als Ursache dieser Kalkstippchen vermutete der Verfasser zum einen eine Störung der Placenta und zum anderen eine Ca-Stoffwechselstörung der Mutter, die das Blut des Kindes mit Calcium überladen hätte.

KAMPF bemerkte 1939 in seiner Veröffentlichung, daß die röntgenologischen Befunde auf eine Abart der Ch. fetalis hindeuteten; er gab ihr den Namen Ch. calcificans. Auch bei seiner Patientin waren neben einer Verkürzung des linken Oberschenkels und Oberarmes die Weichteile um die Femura stark entwickelt, so daß mehr Querfalten als gewöhnlich sichtbar waren.

HÄSSLER et al. stellten 1940 zwei Kinder vor; das eine wies eine Microcephalie, große vogelartige Nase, Verkürzung des linken Beines und bds. eine Hüftgelenksluxation auf. Die Kalkstippchen fanden sich im Bereich der ganzen Wirbelsäule, der Fußwurzelknochen, der Tibia sowie an allen 3 Ecken des Schulterblattes. Das andere Kind fiel durch eine pergamentartige Beschaffenheit der Haut auf. An der Brustpartie und an den Handrücken sah man zahlreiche, weißlich gefärbte kleine Stacheln, die Federn glichen. Die Extremitäten waren kurz und plump, der linke Fuß in Klumpfußstellung. Die Verkalkungsherde waren neben der Wirbelsäule, den Fußwurzeln auch am Nasenseptum lokalisiert. Die Autopsie ergab schließlich noch ein Fehlen der Schilddrüse. Aufgrund histologischer Befunde nahmen die Autoren an, daß es sich "nicht um eine primäre Nekrose mit sekundärer Verkalkung, sondern um eine primäre Verkalkung mit sekundärer Nekrose" handele. Sie sahen auch in der Tatsache, daß die Kalkstippchen nicht auf die Epiphysenknorpel beschränkt blieben, sondern sich zusätzlich im

Trachealknorpel und Perichondrium fanden, den Beweis, daß eine "Kalkstoffwechselstörung im weiteren Sinne" vorliegen müsse, die "grundsätzlich mit der Ch. foetalis malacia, ja mit der Ch. foetalis überhaupt nichts zu tun" habe.

MAITLAND konnte als erster 1939 von Geschwistern berichten, die die typischen Kalkstippchen aufwiesen. Beide hatten Cataracta congenita und Gelenkkontrakturen.

MIESCHER hatte Gelegenheit, den bereits von BURCKHARDT vorgestellten Fall 1943 erneut zu beschreiben. Das 7-jährige Mädchen wies eine ausgeprägte fixierte Kyphoskoliose der BWS, eine Verkürzung des rechten Beines, eine Atrophie der linken Hand sowie deutliche Hautveränderungen auf. Die Dermatose war gekennzeichnet durch Bereiche kleienförmiger Schuppung, vereinzelt handtellergroßen atropho-follikulärer Herde, Zonen mit regelmäßiger Grübchenbildung und geringer Pigmentierung, leichte diffuse Hyperkeratose an Handtellern und Fußsohlen und unregelmäßig fleckförmige Alopecie am behaarten Kopf. Der Autor überschrieb seine Falldarstellung mit dem Titel: "Atypische Chondrodystrophie, Typus Morguino, kombiniert mit follikulärer Atrophodermie".

BOROVSKY et al. beobachteten 1944 bei einem Patienten Kalkablagerungen im intrakapsulären Raum beider Kniegelenke, sowie zwiebelschalartige Verdickungen an den Femura. Die blutchemische Untersuchung erbrachte eine erhöhte alkalische Phosphatase.

In JORUP's Publikation von 1944 ist von einem Kind die Rede, das das Aussehen eines Chondrodystrophen hatte. Im Alter von 14 Monaten war das linke Bein um 3,5 cm kürzer als das rechte. Bemerkenswert der Ringfinger der linken Hand: er war wie beim Vater der längste Finger.

OLLENDORF-CURTH stellte 1949 drei Fälle (darunter Mutter mit Tochter) vor, denen eine follikuläre Atrophodermie und Pseudopelade des behaarten Kopfes gemeinsam waren. Zudem fanden sich einseitige Verkürzungen der

Röhrenknochen, Sattelnase sowie in einem Fall Kyphoskoliose, Hüftluxation, Cataracta congenita und Incontinentia pigmenti. Zwar waren keine Kalkstippchen mehr vorhanden - die Patientinnen waren 8, 9 und 37 Jahre - doch die Skelettveränderungen ließen an der Diagnose der Ch.c.c. keinen Zweifel. Das Zusammentreffen der beschriebenen Hautveränderungen mit der Symptomatik der Ch.c.c. veranlaßte die Autorin zur Prägung des Begriffes "Cutaneo-ossales Syndrom".

Ebenso wie BOROVSKY fand COUGHLIN 1950 bei seiner Patientin eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und des Calciums. Das Kind, das an Epiphysen und Gelenken Kalkstippchen aufwies, bot den Aspekt einer Ch. fetalis.

SWOBODA hingegen konnte 1950 von einem Fall berichten, bei dem die stippchenartigen Verkalkungen lediglich um beide Calcaneusknochenkerne vorhanden waren. Das äußere Erscheinungsbild ergab einen normalen Befund ohne Extremitätenverkürzungen. Allerdings war auch hier das Serum-Calcium erhöht. 1952 stellte er in einer weiteren Veröffentlichung ein Kind vor, das ausgeprägte Extremitätenverkürzungen aufwies, wodurch der linke Arm und das linke Bein noch 1 cm kürzer waren als rechts. Außerdem fanden sich Klumpfüße und Gelenkkontrakturen. An der Haut fielen eine grobe lamelläre Schuppung und an den unteren Extremitäten eine Hyperkeratose auf. Das Kind starb in der 3. Lebenswoche an einer Pneumonie. Die Autopsie ergab eine beidseits angeborene Hydronephrose mit cystisch ausgeweiteten Nierenkelchen. Der radiologische Befund war insofern bemerkenswert, als die Kalkstippchen auch an der Schädelbasis lokalisiert waren. Der Autor ist der Meinung, daß es sich bei der Ch.c.c. und der Ch.f. "genetisch wohl um zwei differente Störungen handelt", die allerdings einem Formenkreis zuzurechnen seien.

FORD et al. berichteten 1951 von 2 Kindern, von denen das eine schwere Verkürzungen der proximalen Extremitätenanteile sowie stippchenförmige Verkalkungen in diesen Bereichen und an den Epiphysen aufwies. Bei dem

anderen Kind waren Veränderungen der Metaphysen, Deformierungen der Wirbelkörper und der Zehenphalangen zu verzeichnen. Die Kalkstippchen wurden vorwiegend an den Epiphysen der unteren Extremität beobachtet.

SAVIGNAC veröffentlichte 1952 einen Fall, bei dem der rechte Arm deutlich kürzer als der linke war. Eine Hexadactylie, bilaterale Katarakt, Gelenkkontrakturen, ichthyose, schlaaffe und schuppige Haut sowie epiphyseale punktförmige Verkalkungen führten zur Diagnose der Ch.c.c.

Auch bei SCHÖNENBERG's et al. (1953) Patienten ließen sich spritzerartige Kalkeinlagerungen, besonders im Verlauf der Wirbelsäule und im Bereich der Gelenke nachweisen. Daneben bestanden noch eine Reihe weiterer Anomalien: Es waren Gelenkkontrakturen, Verkürzung beider Oberarme, des rechten Oberschenkels, bds. Hüftgelenksluxation vorhanden. Die blau-livide verfärbte Haut zeigte Veränderungen im Sinne einer Dermatitis seborrhoides. Die Autopsie ergab einen Septumdefekt, kombiniert mit einem weit offenen Ductus Botalli. Es schließt sich eine Diskussion der Autoren an, mit dem Ergebnis, die Ch.c.c. nicht als ein Krankheitsbild anzusehen, sondern als einen Symptomenkomplex mit multifaktorieller Ursache.

In STÜVE's Veröffentlichung von 1953 wird ein Kind mit auffallend kurzen Oberarmen beschrieben. Die diffusen Kalkstippchen fanden sich nicht nur an den Epiphysen, sondern auch im Bereich der Hand- und Fußwurzelknochen sowie am Rand des linken Schulterblattes. Die alkalische Phosphatase war deutlich erhöht.

HAYNES et al. konnten 1954 - wie bereits MAITLAND - von zwei Geschwistern berichten, bei denen bereits intrauterin durch Röntgenaufnahmen die Diagnose einer Ch.c.c. gestellt wurde. Sie starben kurz nach der Geburt.

Das äußere Erscheinungsbild des Patienten, den BERREY et al. 1953 vorstellten, erweckte den Verdacht eines Mongoloismus. Der röntgeno-

logische Befund - stippchenförmige Kalkherde an Händen und Füßen - ergab jedoch eindeutig, daß es sich um eine Ch.c.c. handelte. Die Autoren konnten sich in der anschließenden Diskussion nicht darüber einig werden, ob die Kalkstippchen Resultat einer primären Knorpelnekrose mit sekundärer Verkalkung oder ob aufgrund einer primären Kalkablagerung konsekutive trophische Störungen an den Knorpelzellen stattfinden.

BERGSTEDT et al. berichteten 1954 über einen Fall, bei dem sich die Anomalien fast ausschließlich auf den linken Arm beschränkten: es waren eine deutliche Ulnardeviation des Unterarmes, Verkürzung der Ulna und des Radius sowie des Metacarpale IV vorhanden. Die punktförmigen Kalkherde fanden sich vorwiegend im linken Ellenbogengelenk und in beiden Fußgelenken.

LISS beschreibt in seiner 1954 erschienenen Veröffentlichung eine weibliche Frühgeburt, die Hautveränderungen im Sinne einer Ichthyosis sebacea aufwies. Zudem fanden sich Verkürzungen der Extremitäten mit geringer Seitendifferenz und röntgenologisch stippchenförmige Kalkherde an Epiphysen und kurzen Knochen. Aufgrund des Literaturstudiums vertrat der Autor die Ansicht, daß die Ch.c.c. als eine "gemischt subperiostale und subchondrale Ossifikationsstörung" zu klassifizieren sei. Sie stelle insofern einen Sonderfall dar, als die Störung in Bildung und Reifung des Knorpels dadurch gekennzeichnet sei, daß der Knorpel stellenweise Kalkablagerung und metaplastische und nekrobiotische Knochenbildung aufweise. Die enchondrale Ossifikation sei dort am stärksten gehemmt, wo die stippchenförmigen Verkalkungen am ausgeprägtesten seien. Bei seiner Patientin zeigte die distale laterale Humerusmetaphyse einen umschriebenen Verknöcherungsdefekt, der in Nachbarschaft besonders intensiver Knorpelverkalkungen lag.

1954 konnten FRASER et al. wiederum wie schon zuvor MAITLAND und HAYNES von Geschwistern mit Ch.c.c. berichten. Sie wiesen schwere Veränderungen der Epi- und Metaphysen auf und zeigten Anzeichen geistiger

Retardierung. Die Autoren nahmen die beiden Fälle zum Anlaß einer genetischen Analyse. Sie hielten einen recessiven Erbgang für wahrscheinlich, da die bei den Patienten beobachteten Anomalien bei den Eltern oder nahen Verwandten nicht auftauchten. Sie stellten auch fest, daß die Konsanguinität der Eltern, deren Kinder an einer Ch.c.c. erkrankt sind, zwischen 12 und 33 % liegt und somit weit über dem Bevölkerungsdurchschnitt von 1 % (USA).

FRANK et al. veröffentlichten 1954 einen Fall, der bereits in utero diagnostiziert wurde. Erwähnenswert, daß sogar an der Schädelbasis, am Hyoid und Cricoidknorpel stippchenförmige Verkalkungen gesehen wurden. Der Aspekt war von einer starken Verkürzung sämtlicher Extremitäten mit Seitenasymmetrie geprägt. Die path.-hist. Untersuchung ließ eine mukoide Degeneration der Knorpel, gefolgt von Calcification erkennen. Teilweise war Granulationsgewebe zu sehen, dessen osteoklastische Zellen das calcifizierte Material absorbierten.

In PAUL's Publikation von 1954 stand eine Skoliose und eine nicht näher beschriebene Mißbildung einiger Wirbelkörper im Mittelpunkt der Diskussion. Unzählige punktförmige Verkalkungen konzentrierten sich vorwiegend an den Epiphysen der rechten Seite, deren Extremitäten gegenüber links verkürzt waren. Eine Nachuntersuchung Ende des 2. Lebensjahres ergab, daß die Kalkstippchen fast gänzlich verschwunden waren.

SHEACH konnte 1956 von einem Fall berichten, bei dem alle Epiphysen sowie Patella und Acetabulum bds. von punktförmigen Kalkherden betroffen waren. Es bestanden schwerste Gliedmaßenverkürzungen, vor allem der proximalen Abschnitte. Neben ichthyosen Hautveränderungen waren eine Cataracta congenita und Sattelnase vorhanden. Das Kind starb mit 9 Monaten. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in den Epiphysenknorpeln Bereiche mit myxoider Degeneration, Veränderungen der chondroiden Matrix mit cystischer Formation und welliger Faserstruktur.

Auch KÄSER stellte 1957 einen Patienten vor, der eine ausgeprägte proximale Mikromelie aufwies. Sogar im Bereich des Schädels (supra-

sellär) und des Sternums waren die stippchenförmigen Verkalkungen zu sehen. Das Kind hatte zudem eine bilaterale Katarakt, eine schwere Kyphoskoliose und Plattfüße in Valgusstellung. Bezüglich der Genese dieses Krankheitsbildes äußerte sich der Autor in dem Sinne, daß sowohl ein recessiver Erbgang, als auch exogene, keim-schädigende Faktoren in Betracht gezogen werden mußten. Er ordnete die Ch.c.c. "zwischen den kongenital-manifesten Formen der enchondralen Ossifikationsstörungen und den konstitutionellen enchondralen Dysostosen" ein.

In ALLENSMITH's Publikation von 1960 ist von einem Kind die Rede, dessen Hautveränderungen im Vordergrund des Befundes standen. Die bei der Geburt vorhandene generalisierte Ichthyose - verbunden mit teilweise zusammenfließenden Blasen an den Händen - wurde im Alter von 4 Jahren von einer bioptisch gesicherten Incontinentia pigmenti abgelöst. Neben einer Verkürzung beider Femura war noch eine Besonderheit zu vermerken: an der linken Hand war der Ringfinger länger als der Mittelfinger. Auch bei diesem Fall waren sämtliche Epiphysen mit punktförmigen Verkalkungen befallen.

Das äußere Erscheinungsbild des Patienten von KUCSKO (1958) war bezüglich der Körperproportionen normal. Die Haut war jedoch cyanotisch und zeigte Veränderungen im Sinne einer Dermatitis seborrhoica. Zudem wurden Cataracta congenita bds. und eine nichtfixierte Klumpfußbildung diagnostiziert. Der Exitus trat in der 7. Lebenswoche ein. Bei der Sektion wurde ein aorto-pulmonaler Kurzschluß mit offenem Ductus Botalli gefunden. Histologische Untersuchungen bestätigten die Meinung BURCKHARDTS, daß der Untergang von Knorpelzellen eine Imprägnation der verquollenen Grundsubstanz mit Kalksalzen bedingt. Die schon von anderen Autoren erwähnte abnorm reichliche Vascularisation der Epiphysenknorpel will KUCSKO zum einen als sekundäres Einwachsen vom vaskularisierten Periost her und zum anderen als Resultat einer frühembryonal in Erscheinung tretenden Fehlbildung verstanden wissen.

WEBER konnte 1958 den bereits von BURCKHARDT und MIESCHER beschriebenen Fall nachkontrollieren. Bei der nun 21-jährigen Frau bestand ein ausgesprochener Zwergwuchs von 130 cm; zudem war das rechte Bein 7 cm kürzer - als Folge der Verkürzung des Femurs und des Fehlens des Schenkelhalses. Die Haut an beiden Unterschenkeln war atrophisch, zum Teil mit einer Hyperkeratose einhergehend. An den Unterarmen war stellenweise eine follikuläre Atrophodermie vorhanden. Die Zehennägel wiesen pathologische Verhornungen auf: sie waren dick und unförmig.

In der gleichen Publikation stellte WEBER noch einen weiteren Fall vor: Bei dem 9-monatigen Kind mit einem normal proportionierten Körperbau beschränkten sich die pathologischen Veränderungen auf den Bereich der Hüftgelenke sowie der Hand- und Fußwurzelknochen. Hier fanden sich in symmetrischer Anordnung die charakteristischen kalkdichten Verschattungen. Im Bereich beider Handwurzeln fehlten zudem reguläre Knochenkerne. Der Autor glaubte eine Abortivform der Ch.c.c. vor sich zu haben, denn auch die Familienangehörigen (die Großmutter war 140 cm, die Eltern 160 cm groß) wiesen außer einem Wachstumsrückstand keinerlei weitere auf die Ch.c.c. hinweisende Merkmale auf.

JOSEPHSON et al. führten 1961 aus, daß möglicherweise eine Stoffwechselstörung der Mutter für die congenitalen Mißbildungen verantwortlich sein könnte. Die Mutter ihres Patienten, der multiple Kalkherde an den Epiphysen, der Wirbelsäule und den Kniegelenken aufwies - jedoch einen proportionierten Körperbau hatte -, litt während der Schwangerschaft an einer Thyreoditis, die von einer Hypothyreose begleitet war. Auch nahm sie ein phenacetinhaltes Medikament. Die Autoren stellten nun die Überlegung an, inwieweit die hypothyreote Stoffwechsellage, verbunden mit einem erniedrigten Sauerstoffverbrauch des fetalen Gewebes, einen vielleicht teratogenen Einfluß auf die Organogenese haben könnte.

FRITSCH et al. beschrieben 1963 zwei Fälle; der eine war gekennzeichnet durch unproportionierten Zwergwuchs mit geringgradiger Asymmetrie der

Gliedmaßen, eine die Tibia überragende Fibula und radiologisch nachweisbare stippchenförmige Verkalkungen der Epiphysen. Das andere Kind hatte zwar regelrechte Körpermaße, es fiel jedoch durch seinen Plagiozephalus, die Sattelnase und die spastische Beinhaltung auf. Es verstarb mit 13 Monaten. Dreizackhände waren bei beiden Kindern vorhanden. Bei der histologischen Untersuchung konnte eine primäre Degeneration von Knorpelzellen nachgewiesen werden. Die röntgenologisch erkennbaren Kalkablagerungen im Epiphysenknorpel deuteten die Autoren als kalkimprägnierte degenerierte Knorpelzellen. Die abnorme Vaskularisation der erkrankten Skelettabschnitte erschien als mesenchymale Abräumreaktion. In ätiologischer Hinsicht wurde ein einfach recessiver Erbgang für am wahrscheinlichsten gehalten.

Auch MAYER et al. (1964) nahmen als Ursache der Ch.c.c. eine recessive Vererbung an. Sie diskutierten jedoch eine zusätzliche exogene Schädigung des Embryo bei einer genbedingten Störung in der Knorpel- bzw. Ekto- und Mesodermanalge; dies schien ihnen bei ihren Fällen sehr gut möglich zu sein: die Mutter des einen Kindes erhielt vom 2. bis 5. Schwangerschaftsmonat Progesteron, die andere machte eine fieberhafte Erkrankung durch, wobei Thomapyrin genommen wurde. Beide Kinder zeigten asymmetrische Extremitätenverkürzungen und Veränderungen an Epi- und Metaphysen. Bei dem einen Patienten betraf diese Asymmetrie auch das Gesicht. Neben einer Klumpfußstellung zeigte das eine Kind auffallende Hautveränderungen: Die Haut erschien schuppig und spröde im Sinne einer Dermatitis seborrhoica. Der Haarwuchs war ausgesprochen schwach und wies lichte Stellen auf, die an eine Alopecia areata erinnerten.

PALITZSCH wußte 1964 von einem Fall zu berichten, bei dem eine im Alter von 3 Monaten aufgetretene Berührungsempfindlichkeit beider Oberschenkel den ersten Hinweis zur Diagnose der Ch.c.c. ergab. Röntgenologisch waren am Becken, der Wirbelsäule und an Hand- und Fußwurzelknochen die typischen Kalkspritzer nachweisbar. Neben einer Verkürzung des rechten Oberschenkels bestand eine Skoliose mit geringer Kyphose. Während des Klinikaufenthaltes traten mehrere paroxysmale Tachykardien auf, die

übrigens auch FRITSCH bei einem seiner Patienten zu verzeichnen hatte.

MELNICK (1965) sah sich aufgrund der Tatsache, daß der Vater des Kindes gleichzeitig auch der Vater der Mutter war, veranlaßt, eine Chromosomenanalyse durchzuführen: sie war jedoch unauffällig. Die punktförmigen Verkalkungen fanden sich an sämtlichen Epiphysen sowie am Foramen magnum. Allerdings waren am Skelettsystem, bis auf eine minimale Skoliose und das Fehlen des Nasenbeins, keine Anomalien feststellbar. Die ophthalmologische Untersuchung ergab eine bilaterale Opticusatrophie mit Pseudonystagmus.

Bei der Patientin von GUNSCHERA (1966) standen ichthyose Hautveränderungen ganz im Vordergrund des klinischen Bildes. Die Haut war diffus gerötet, an Händen und Füßen pergamentartig. Am ganzen Körper fand sich ein festhaftender groblamellöser Schuppenbelag, wobei die linke Seite stärker betroffen war. Am behaarten Kopf wies das Kind eine feinelamellöse Schuppung auf. Zudem war eine deutliche Verkürzung der linksseitigen Extremitäten erkennbar. Die Epiphysen waren von Kalkspritzern durchsetzt; bds. Hackenfußstellung. Hoher Gaumen und bds. Cataracta congenita wurden als zusätzliche Mißbildungen festgestellt.

Auch bei BODIAN's Patientin (1966) fielen besonders die dermatologischen Befunde auf. Der Körper war mit trockenen und schuppigen, hyperkeratotischen Arealen bedeckt. Es bestand eine asymmetrische Verkürzung der Extremitäten, deren Epiphysen von punktförmigen Verkalkungen befallen waren.

COMINGS et al. berichteten 1968 von einem damals 15-jährigen Mädchen, dessen äußeres Erscheinungsbild von einem Gibbus und einem verkürzten Femur geprägt war. Die Haut zeigte Veränderungen im Sinne einer follikulären Atrophodermie; das Kopfhaar war stark gelichtet. Auffallend war eine Erhöhung der Ausscheidung von Alanin, Cystin, Glutaminsäure und Ethanolamin. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen Karyotyp. Die Diagnose einer follikulären Atrophodermie wurde auch bei der Patientin

von HEIMANN (1968) gestellt. Die Haut war marmoriert, trocken und generalisiert mit Schuppen und Borken bedeckt. Nach Ablösung der Borken war eine Atrophie des Epithels erkennbar. Neben einer einseitigen Extremitätenverkürzung wurde eine starke Linkshypertrophie des Herzens mit deutlicher Erregungsrückbildungsstörung diagnostiziert. Die anhaltende Tachypnoe und Tachykardie konnte nicht beseitigt werden, so daß das Kind mit 7 Wochen an akutem Herz-Kreislaufversagen starb. Es wurde eine histologische Untersuchung der von Cataracta congenita betroffenen Augen vorgenommen. Das Hornhautepithel war atypisch verändert: die 1- bis 3schichtige Epithelformation war kubisch-cylindrisch. Zudem wies die Retina eine Faltenbildung auf. Auch die Linsenepithelien zeigten Merkmale einer Degeneration; die Linsenfaseren waren schollig zerfallen oder homogenisiert. Zwischen den Fasern sah man Vakuolenbildung.

RYAN konnte diese Ergebnisse in seiner Veröffentlichung von 1970 bestätigen, lediglich an der Hornhaut ergab sich ein anderer Befund: die Descemet'sche Membran war etwas dünner als normalerweise.

Obwohl bei dem von BRAUN-FALCO et al. 1967 beschriebenen Fall weder Skelettveränderungen im Sinne einer Ch.c.c. noch eine Pseudopelade vorhanden waren, wollten die Autoren ihn als ein weiteres Beispiel für das cutaneo-ossale Syndrom verstanden wissen. Der Patient hatte ausgeprägte Hautveränderungen: an mehreren Stellen des Rückens und der rechten Brustseite fanden sich eine follikuläre Atrophodermie, an Händen und Füßen eine Keratosis palmoplantaris dissipata, sowie am Rücken und an der Streckseite der Oberarme eine Keratosis follicularis. Histologische Befunde ergaben, daß der follikulären Atrophodermie eine kongenitale Dysplasie im Bereich der Haar-Talgdrüsen-Einheit zugrunde liegt. Die Keratosis follicularis kann als eine klinische Variante einer derartigen Follikeldysplasie angesehen werden. Die Autoren schlossen aus der Beobachtung der follikulären Atrophodermie ohne die Skelettsymptomatik der Ch.c.c. und Pseudopelade auf eine wechselnde Penetranz des betreffen-

den Gens. Es wurde ein recessiver Erbgang angenommen.

Auch bei dem Patienten, den LYRAKOS et al. 1969 vorstellten, waren Hautveränderungen zu verzeichnen: Dermatochalazie und vermehrte Schuppung. Zudem waren die proximalen Extremitäten verkürzt, die Füße wiesen Plattfußkonfiguration und die Wirbelsäule eine Skoliose auf. Eine bds. Hüftgelenksluxation und nicht ascendierte Hoden bds. wurden festgestellt. Bei der Blutuntersuchung fiel eine hypochrome Anämie auf; die Chromosomenanalyse zeigte keine Abweichung von der Norm.

THIEL et al. beschrieben in ihrer Veröffentlichung von 1969 drei weibliche Neugeborene, die ausgeprägte dermatologische Veränderungen aufwiesen. Bei einem Kind wurde eine milienförmige bis follikuläre Hyperkeratose, die auf der rechten Körperseite stärker in Erscheinung trat, beobachtet. Die beiden anderen Patientinnen zeigten trockene pergamentartige Haut mit festanhaltenden, fein- bis groblamellären Schuppen. Cataracta congenita sowie asymmetrische Verkürzung der Extremitäten fanden sich bei allen drei Kindern, jedoch die für die Ch.c.c. charakteristischen Kalkstippchen wurden nur bei einem Kind gesehen.

Von Geschwistern, einem 5-monatigen Jungen und seiner 13-jährigen Schwester, konnten 1969 VIALLEFONT et al. berichten. Während bei dem Jungen noch die charakteristischen Kalkstippchen an den Epiphysen vorhanden waren, gaben bei dem Mädchen lediglich die Skelettveränderungen, nämlich Verkürzung sämtlicher Extremitäten sowie bds. Coxa vara und Hüftgelenksluxation, den Hinweis auf die Ch.c.c. Der äußere Aspekt wurde zudem von einer linksseitigen Ichthyose und einer diffusen Hypertrichose geprägt. Es bestand eine schwere geistige Retardierung. Der ophthalmologische Befund ergab einen Nystagmus.

Einen Pendelnystagmus kombiniert mit einer bilateralen Opticusatrophie beschrieb TASKER 1970. Das Pneumoencephalogramm erbrachte eine Ventrikelerweiterung mit Verbreiterung der Sulci. Neben einer Erhöhung des Mucopolysaccharidspiegels und Mißbildungen wie Hüftgelenksluxation,

Hypertelorismus und Sattelnase, waren die Epiphysen und paravertebrale Bereiche von stippchenartigen Verkalkungen befallen.

1972 veröffentlichten BERGSTRÖM et al. den Fall einer 24-jährigen Frau, bei der die Diagnose einer Ch.c.c. gesichert war; diese Frau wurde wegen abdomineller Schmerzen in der 32. Schwangerschaftswoche geröntgt. Dabei konnten bei dem Foeten die für die Ch.c.c. typischen Kalkstippchen nachgewiesen werden. Das 6 Wochen zu früh geborene Kind starb kurz nach der Geburt.

In HEWITT's et al. Publikation von 1971 werden 2 Fälle beschrieben, die durch schwere Extremitätenverkürzungen und Veränderungen der Metaphysen gekennzeichnet waren. Zudem fanden sich bilaterale Katarakte, Herzvitien, Gelenkkontrakturen und erythematöse bzw. hyperkeratotische Hautanomalien. Die stippchenartigen Verkalkungen waren an den Epiphysen, der Wirbelsäule, dem Becken und der Patella lokalisiert.

RASMUSSEN et al. führten 1973 histologische Untersuchungen durch und fanden in der Umgebung eines normalen Ossifikationszentrums Areale, die von vereinzelt abnormen Verkalkungen bis hin zu massiven Calcifizierungen durchsetzt waren. Diese Areale bestanden entweder aus einer strukturlosen Masse oder aus abnormem Hyalinknorpel mit Calciumablagerung in der Intercellulärsubstanz. Bereiche, an denen beide Formen vorkamen, waren scharf voneinander getrennt, wobei der abnorme Hyalinknorpel immer in der Außenzone lag. Myxoide Degeneration wie sie andere Autoren beobachteten, sahen RASMUSSEN et al. nur einmal. In der weiteren Entwicklung der Calcifizierungen kam es zur völligen Integrierung in die Ossifikationszentren.

SPRANGER et al. analysierten in mehreren Veröffentlichungen (1970, 1971) ein umfangreiches Patientengut; sie sahen die Ch.c.c. als eine heterogene Krankheitsgruppe an. Aufgrund radiologischer Kriterien unterscheiden sie zwei Biotypen, die verschiedenen Genotypen entsprechen.

1. Conradi-Hünemann-Typ: Hier finden sich häufig asymmetrische Verkür-

zungen der Extremitäten, Skoliose - die sich meist im ersten Lebensjahr entwickelt -, ein flaches Gesicht mit Sattelnase, häufig ichthyose Hautveränderungen, Alopecia, Cataracta und Gelenkkontrakturen. Radiologisch sieht man punktförmige Verkalkungen, die vornehmlich die Epiphysen der langen Röhrenknochen, die Carpal- und Tarsalregion, die Wirbelfortsätze und die Beckenknochen befallen; die Wirbelkörper weisen häufig Deformationen auf. Die Lebenserwartung und die geistige Entwicklung bei weniger schwer betroffenen Kindern sind normal. Vererbt wird dieser Typ auf autosomal dominantem Weg.

2. Rhizomeler Typ: Diese Form ist durch schwere symmetrische Verkürzungen der Extremitäten - vornehmlich der proximalen Anteile -, multiple Gelenkkontrakturen, flaches Gesicht mit mongoloiden Zügen, bilaterale Cataracte und ichthyose Hautveränderungen gekennzeichnet. Im Röntgenbild findet man die stippenförmigen Verkalkungen nicht nur an den Epiphysen der langen Röhrenknochen, sondern auch in extracartilaginären Bereichen. Zudem sind die Veränderungen der Metaphysen und häufig eine Trapezoidform des Beckens zu beobachten. Die Prognose ist äußerst ungünstig; die überlebenden Kinder sind geistig retardiert und weisen eine spastische Tetraplegie auf. Die Vererbung erfolgt autosomal recessiv.

DITMER et al. stellten 1972 einen Fall vor, den sie dem rhizomelen Typ zuordneten. Das Kind hatte bds. verkürzte Oberarme, Gelenkkontrakturen, bds. Leistenhernien sowie Cataracta congenita bds. Multiple Kalkstippchen fanden sich an sämtlichen Epiphysen, sogar an der Schädelbasis. Im Blutbild ließen sich eine Leukozytose und Eosinophilie nachweisen; außerdem bestand eine Bakteriurie, rezidivierende Pyelonephritiden und Staphylo-dermien.

Der Patient von ZIEGER et al. (1973) wies zahlreiche extraepiphysäre Kalkstippchen auf, so am Hyoid und im Larynx. Röntgenologisch waren außerdem plumpe und veränderte Metaphysen erkennbar. Das Kind, das der rhizomelen Form zuzuordnen ist, starb in der ersten Lebenswoche. Die histologische Untersuchung einzelner Epiphysenknorpel ergab folgen-

de Befunde: Neben den bekannten unregelmäßigen Kalkablagerungen fanden sich regressive Veränderungen an Knorpelzellen und Grundsubstanz. Die im ruhenden Knorpel normalerweise perizellulär abgelagerten sauren Mucopolysaccharide fanden sich hier intra- und perizellulär als grobe unregelmäßig verteilte Schollen, die die Knorpelzellen zu bizarren Formen auftrieben. Die Ossifikation war ungenügend ausgebildet, die Knorpelresorption verzögert und die Osteoblastenzahl verringert. Als Ursache der Erkrankung diskutierten die Autoren eine primäre Störung des sauren Mucopolysaccharidstoffwechsels, die zu regressiven Veränderungen des Knorpelgewebes und letztlich zur herdförmigen Verkalkung führe.

MASON et al. berichteten 1973 von 10 Fällen, darunter ein Geschwisterpaar; sie ordneten 2 dem rhizomelen und die anderen dem Conradi-Hünemann-Typ zu.

Die vorangegangene Literaturübersicht macht das schwankende Symptombild der Ch.c.c. deutlich. Auch der von uns untersuchte Fall weist eine vielfältige Symptomatik auf. Wir werden ihn im folgenden vorstellen.

3. KASUISTIK

3.1. Anamnese

Carolyn Q., geb. 14.4.69; zweites Kind gesunder Eltern. Alter des Vaters 27 Jahre, Alter der Mutter 30 Jahre bei der Geburt des Kindes.

Das erste Kind ist ebenfalls gesund. Konsanguinität besteht nicht. Bezüglich der Familienanamnese war zu erfahren, daß der Bruder des Vaters eine Hasenscharte hat; von einer Schwester der Großmutter väterlicherseits ist bekannt, daß sie einen - nicht näher beschriebenen - Entwicklungsrückstand aufwies und kurzfristig in einer Nervenklinik war. (Die genaue Diagnose war nicht eruierbar.)

Bis zum 4. Monat der Schwangerschaft litt die Mutter unserer Patientin an Hyperemesis. Medikamente wurden nicht eingenommen. Im 6. Schwangerschaftsmonat kam es plötzlich zu einer erheblichen Gewichtszunahme von ca. 3 kg; einen Monat später wurde eine dreitägige Schmierblutung registriert. Ende des 8. Schwangerschaftsmonates trat wieder eine Blutung auf; im Anschluß an diese eintägige Blutung setzten die Wehen ein. Die Entbindung verlief komplikationslos.

Damaliger Befund:

Geburtsgewicht 2900 g, Größe 46 cm, Kopfumfang 32,5 cm, Apgar 9.

Pastöses Neugeborenes mit livider Hautfarbe, ichthyosen Hautveränderungen - besonders an Händen und Füßen -, die zudem noch ödematös sind. An den Akren schält sich die Haut ab.

Der rechte Arm ist 2,5 cm, das rechte Bein 3 cm und der rechte Fuß 1 cm kürzer als die entsprechenden Extremitäten der linken Seite. Die Hände sind gleichgroß, jedoch nach ulnar abgewinkelt. Die Fingernägel überragen die Kuppen. Thorax o.B. Herztöne sind rein und regelmäßig; die Herzgrenzen o.B. Der Klopfeschall über den Lungen ist sonor, das Atemgeräusch regelmäßig, vesikulär.

Abdomen ist weich, die Leber ist 1QF unterhalb des Rippenbogens tastbar. Die Milz ist nicht vergrößert.

Die großen Labien überragen die kleinen nicht vollständig.

Verlauf:

Wegen rezidivierender Dyspepsien blieb das Kind bis zum 5. Lebensmonat in der Klinik. Während dieser Zeit wurde es gegen Tbc, Tetanus und Diphtherie geimpft.

1971 erkrankte die Patientin an Keuchhusten und unterzog sich einer Adenotomie.

Untersuchung vom 9.2.71:

Bei dem Kind, das 79 cm groß ist und 9800 g wiegt, fällt eine ausgeprägte Halbseitensymptomatik auf: der rechte Arm ist 4,5 cm und das rechte Bein 6 cm kürzer als auf der linken Seite. Ebenso sind das rechte Ohr, der rechte Nasenflügel und das rechte Auge kleiner. Es besteht eine Schiefhalshaltung rechts, ohne muskulären Schiefhals.

Im Schulterbereich findet sich ein trockenes Ekzem.

Die Herztöne sind rein, die Herzfrequenz regelmäßig.

Über der Lunge ist starkes Bronchialatmen zu hören; links basal RG's im Sinne einer abklingenden Bronchitis.

Abdomen ist weich, oberhalb des Nabels befindet sich eine Rectusdiastase. Milz und Leber o.B.

Die rechte Labie ist kleiner als die linke.

Neurologisch fallen die extreme Lichtempfindlichkeit und der positive Romberg auf, der aber wohl auf die Längendifferenz der Beine zurückzuführen ist und somit nicht sicher als pathologisch zu werten ist. Die Sehnenreflexe sind seitengleich auslösbar.

3.2. Status praesens (17.4.72)

Der äußere Aspekt hat sich gegenüber der letzten Untersuchung nicht wesentlich geändert. Der Oberarm und Oberschenkel der rechten Seite sind deutlich kürzer als die entsprechenden Extremitätenabschnitte der linken Seite (Abb.3 u. 4). (Genauere Daten bezüglich der Seitendifferenz werden in der nachfolgenden Vermessung aufgeführt)



Abb. 3 - 17.4.72



Abb. 4 - 17.4.72

Die Wirbelsäule zeigt im mittleren und unteren Bereich der BWS eine linkskonvexe Skoliose mit gegenläufiger Bewegung am thoracolumbalen Übergang (Abb. 5).

Auch das Gesicht ist von der Asymmetrie betroffen: Das Ohr, der Augapfel und der Nasenflügel der rechten Seite sind kleiner; ebenso die rechte Lidspalte (Abb. 6).

Der Hals ist kurz; es besteht eine leichte Schiefhalshaltung rechts. Die Beweglichkeit ist nach allen Seiten aktiv und passiv frei.



Abb. 5 - 17.4.72

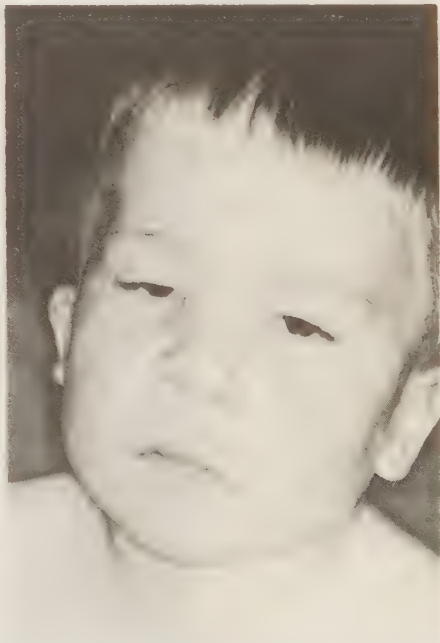


Abb. 6 - 17.4.72

Die Haare weisen gleichfalls eine Seitendifferenz auf: sie sind dünner und struppiger auf der rechten Kopfseite. Auch die Hautveränderungen sind rechts ausgeprägter als links (Abb. 7 und 8).

Näheres siehe dermatologischer Befund.

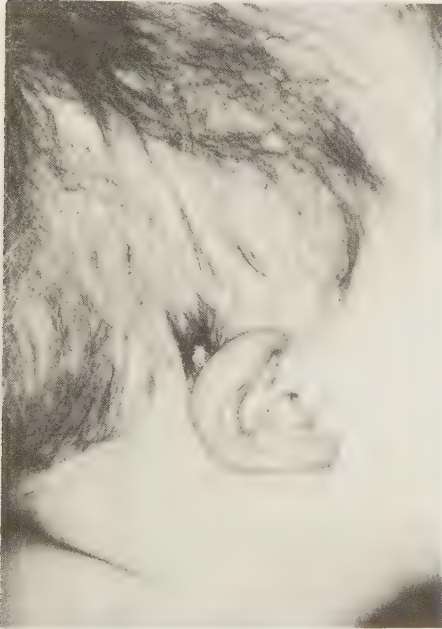


Abb. 7 - 17.4.72



Abb. 8 - 17.4.72

Herz und Lunge sind auskultatorisch und perkutorisch o.B.; die Milz ist nicht tastbar, die Leber o.B.

Die neurologische Untersuchung ergibt keinen pathologischen Befund.

3.3. Spezielle Untersuchungen

3.3.1. Radiologische Untersuchung (befundet v. Prof. Dr. K. FREY und Dr. H. INGRISCH)

a) Aufnahmen aus dem Jahr 1969

Im Bereich der meisten knorpelig vorgebildeten Epiphysen finden sich multiple, kleine Verkalkungen von unterschiedlicher Größe: punktförmig bis stecknadelkopfgroß. Befallen sind folgende Epiphysen, Synchrondrosen und Apophysen:

Epiphysen: Proximale und distale Humerusepiphyse rechts, proximale Radius- und Ulnaepiphyse rechts, Handwurzelbereich rechts, das Sternum, die Ossifikationszentren des Acromions und des Processus coracoideus der rechten Scapula, aller Costovertebralgelenke und beider Sacroilialgelenke. Ferner sieht man im Bereich der rechten Hüftpfanne (Y-Fuge), beider proximaler Femurepiphysen, der distalen Femurepiphyse und der proximalen Tibiaepiphyse rechts sowie im Bereich beider Fußwurzelknochen stippchenförmige Verkalkungsherde.

Synchrondrosen: Synchrondrosis intraoccipitalis posterior sowie Synchrondrosis ischiopubica rechts, geringgradiger auch im Bereich der Synchrondrosis ischiopubica links.

Apophysen: Scapula- und Beckenschaufelapophyse rechts.

Weiterhin fällt eine Verkürzung sowohl des rechten Humerus als auch des rechten Femurs auf. Anhand der vorliegenden Aufnahmen wurde eine Verkürzung von 1,5 bzw. 2 cm gemessen. Die distalen Femur- und proximalen Tibiaepiphysen sind noch nicht nachweisbar. Auch die Ossifikationszentren, die bei Geburt vorhanden sein müßten, sind auf beiden Seiten nicht genau zu differenzieren.

Die Wirbelsäule zeigt eine angedeutete s-förmige Skoliose mit Rechtskonvexität im BWS-Bereich und Linkskonvexität im LWS-Bereich. Der 4. und 5. BWK sind schmetterlingsförmig konfiguriert mit einem schmalen vertikalen Defekt in der Mittellinie. Der Wirbelkörper von LW 2 ist gegenüber dem LW 1 etwas nach links lateral verschoben. Die rechte Seite des WK ist abgeschrägt.



Abb. 9 - 17.4.69



Abb. 10 - 17. 4. 69



Abb. 11 - 17.4.69

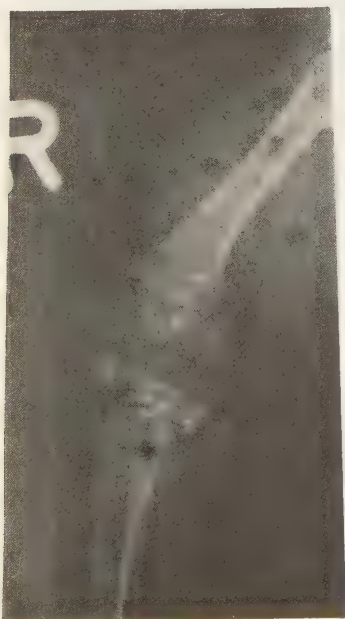


Abb. 12 - 6.6.69

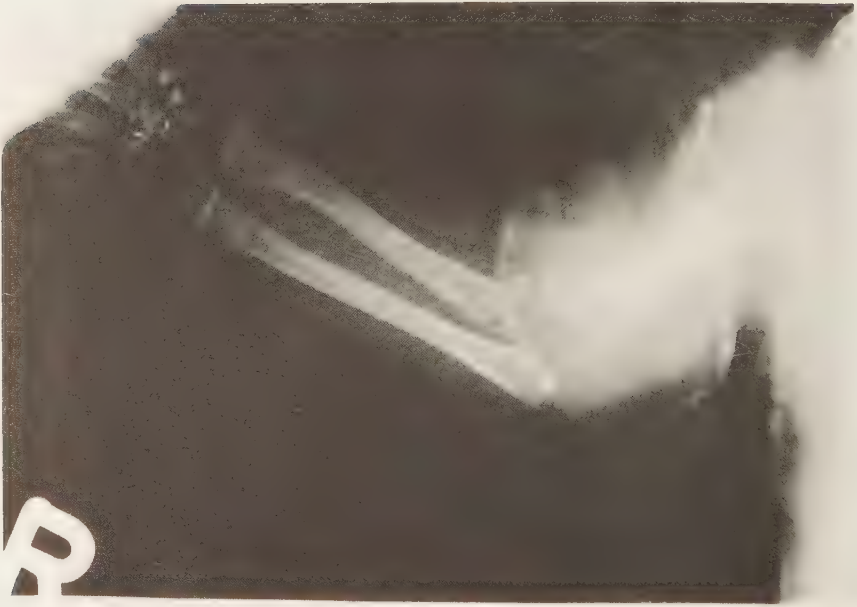


Abb. 13 - 6.6.69



Abb. 14 - 24.7.69

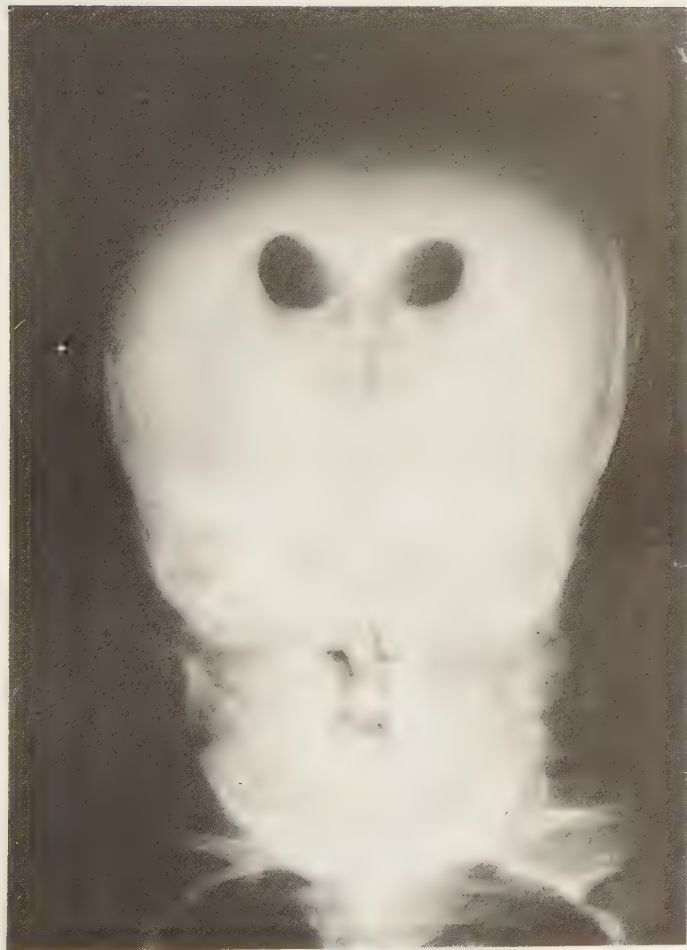


Abb. 15 - 24.7.69



Abb. 16 - 9.10.69



Abb. 17 - 9.10.69



Abb. 18 - 9.10.69

b) Aufnahmen aus dem Jahr 1970:

Auffallend ist der Rückgang der punktförmigen Verkalkungsherde; im Bereich der Synchrondrosis intraoccipitalis posterior sind sie sogar gänzlich verschwunden. Zudem besteht ein deutlicher Ossifikationsrückstand in jenen Gelenken, die bei Geburt von den Kalkstippchen befallen waren. Die nicht betroffenen Gelenke zeigen einen normalen Entwicklungsstand der Epiphysenkerne:

Die Knochenkerne des Caput humeri sind linksseitig altersgemäß entwickelt; auf der rechten Seite, wo noch einige Kalkstippchen nachweisbar sind, sind die Knochenkerne noch nicht ausgebildet.

Im Bereich der Ellenbogengelenke bietet sich das gleiche Bild: linksseitig findet sich eine altersentsprechende Entwicklung des Capitulum humeri, rechtsseitig hingegen ist der Knochenkern noch nicht sichtbar.

In beiden Handwurzelbereichen haben die stippchenförmigen Verkalkungen an Zahl und Größe abgenommen. Auf der linken Seite zeigt sich bereits die distale Radiusepiphyse sowie Os hamatum und Os capitatum. Auf der rechten Seite haben die distale Radiusepiphyse und das Os hamatum die Größe eines Stecknadelkopfes. Das Os capitatum ist noch nicht zu sehen. Am Becken ist gleichfalls ein deutlicher Rückgang der Verkalkungen zu verzeichnen. Der Knochenkern der rechten Femurkopfeiphyse ist noch nicht vorhanden, während der linke einen normalen Entwicklungsstand aufweist. Die Pfannendächer sind normal ausgebildet. In der Y-Fuge und in der Synchrondrosis ischiopubica rechts sind noch Verkalkungen vorhanden.

Auch im Bereich der Kniegelenke zeigt sich auf der linken Seite eine altersentsprechende Entwicklung von distaler Femurepiphyse und proximaler Tibiaepiphyse. Auf der rechten Seite ist trotz Rückgang der punktförmigen Verkalkungen die distale Femurepiphyse erst 0,6 cm (linke distale Femurepiphyse: 2,2 cm) breit. Die rechte Tibiakopfeiphyse hat eine Breite von 1,6 cm, die linke von 2,1 cm.

Die Verkürzung des rechten Humerus' und rechten Femurs ist - gegenüber links - auf 3,3 bzw. 3,5 cm angestiegen (unter Berücksichtigung der Projektion).

Die Wirbelsäule weist eine deutlich s-förmige Skoliose mit einer Rechtskonvexität im Bereich des thoracolumbalen Überganges und Linkskonvexitäten an der mittleren BWS und LWS. Die schmetterlingsförmig beschriebenen 4. und 5. Brustwirbel haben sich gut entwickelt und sind zusammengewachsen. Dagegen wird an den BWK 8 und 9 eine Halbwirbelbildung sichtbar. Der LWK 2 zeigt auf der rechten Seite eine Abschrägung. Die LWS ist nach links rotiert.



Abb. 19 - 17.3.70



Abb. 20 - 17.3.70

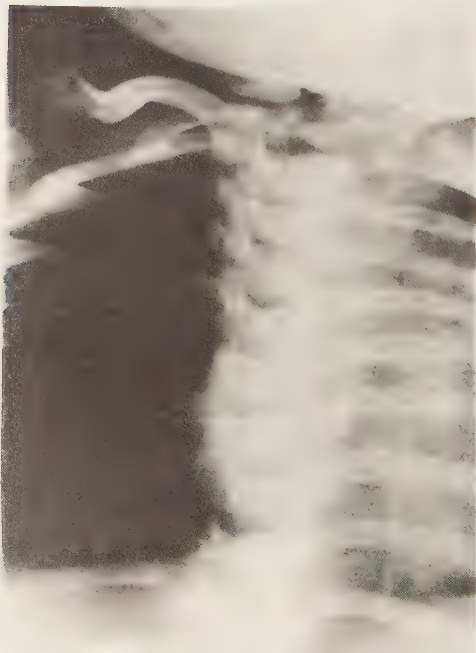


Abb. 21 - 17.3.70



Abb. 22 - 17.3.70

Abb. 23 - 17.3.70

c) Aufnahmen aus dem Jahr 1971:

Die Beckenübersichtsaufnahme läßt keine stippchenförmigen Verkalkungen mehr erkennen. Die Pfannendächer sind gut ausgebildet; es findet sich kein Hinweis auf Luxation oder Subluxation. Der linke Hüftkopfkern hat einen Durchmesser von 1,3 cm, der rechte von 0,7 cm. Der rechte Schenkelhals ist etwas verkürzt.

An der Wirbelsäule läßt sich keine Befundänderung feststellen.



Abb. 24 - 4.11.71

d) Aufnahmen aus dem Jahr 1972:

Die punktförmigen Verkalkungen haben an Größe und Zahl weiter abgenommen. In den von Kalkstippchen betroffenen Gelenken kann man nun - wenn auch rudimentär - Epiphysenkerne finden. So ist jetzt der Knochenkern des rechten Caput humeri, zwar stark verkleinert und im Gegensatz zum linken

unregelmäßig begrenzt, vorhanden. Um diesen rudimentären Epiphysenkern sieht man stippchenförmige Verkalkungen. Im Handwurzelgelenk rechts, und etwas geringer links, sind multiple Kalkablagerungen sichtbar. Die Handwurzelkerne der rechten Seite entsprechen denen eines einjährigen Kindes.

Im Bereich des Beckens finden sich gleichfalls noch vereinzelte stippchenförmige Verkalkungen. Die proximale Femurepiphyse rechts ist unregelmäßig konfiguriert und aufgelockert sowie kleiner als die der linken Seite. Die Hüftpfanne ist rechts auffallend horizontal gestellt, während linksseitig der Pfannendachwinkel nur geringgradig vermindert ist. Der rechte Schenkelhals ist verkürzt.

Auch die rechte distale Femurepiphyse ist im Vergleich zur linken wesentlich kleiner (Durchmesser re: 2 cm, li: 3,7 cm); die proximalen Tibiaepiphysen weisen ebenfalls eine Seitendifferenz auf: Durchmesser re: 2,5 cm, li: 3,3 cm. Die proximale Fibulaepiphyse rechts fehlt völlig. Im und um den Gelenkkörper sieht man noch multiple Verkalkungen; auch im Bereich der Fußwurzel sind Kalkstippchen vorhanden. Die distale Tibiaepiphyse zeigt links eine Breite von 2,4 cm gegenüber rechts 1,6 cm. Die distalen Fibulaepiphysen sind 0,9 cm breit. Talus und Calcaneus sind bds. gut ausgebildet, jedoch besteht eine Seitendifferenz im Bereich des Os naviculare und der Ossa cuneiforme I, II, III.

Die Länge des rechten Humerus beträgt 10 cm gegenüber 14 cm des linken. Die Seitenunterschiede zeigen gleichfalls beim Femur: links 20 cm, rechts 14,5 cm. Die Metaphysen von Humerus und Femur der rechten Seite sind unregelmäßig geformt, ausladend und z.T. sklerosiert, z.T. aufgelockert. Die Wirbelsäule zeigt im Bereich der mittleren BWS eine linkskonvexe Skoliose mit gegenläufiger Bewegung am thoracolumbalen Übergang. An den Wirbelkörpern 3 bis 7 fehlt der Bogenschluß. Nach der Seitenaufnahme sind die Wirbelkörper der BWS und LWS mehr quadratisch als rechteckig geformt; die oberen und die unteren Wirbelkanten sind abgerundet. Am 1. LWK ist die Ventralfläche deutlich abgeschrägt. An der Konkavseite der Skoliose sind die Wirbelkörper niedriger als an der Konvexseite.

Der Schädel weist keine pathologischen Befunde auf; es fehlt lediglich die Pneumatisation der Stirnhöhle.



Abb. 25 - 3.2.72



Abb. 26 - 17.4.72



Abb. 27 - 17.4.72



Abb. 28 - 17.4.72

e) Aufnahmen aus dem Jahr 1975:

Auf der Beckenübersichtsaufnahme sind keine Kalkstippchen mehr zu erkennen. Beide Femurepiphyphen sind gleich groß und stehen richtig in der Hüftpfanne. Die rechte Metaphyse im Bereich des Femurhalses ist etwas verkürzt. Während die Synchronchondrosis ischiopubica normalerweise in diesem Alter geschlossen sein müßte, ist sie hier in diesem Falle auf der linken Seite noch offen, auf der rechten Seite ist ein ca. kirschgroßer unregelmäßig verkalkter Zwischengelenkskörper vorhanden.

An der Wirbelsäule hat sich die Trippelskoliose stärker ausgebildet. Im Bereich der Costovertebralgelenke sind keine Kalkstippchen mehr erkennbar.



Abb. 29 - 15.5.75



Abb. 30 - 15.5.75

3.3.2. Dermatologische Untersuchung v. 18.4.72
(Priv.-Doz. Dr. B.-R. BALDA)

Die Hautveränderungen beschränken sich vorwiegend auf den Kopf-Gesichtsbereich, wobei wiederum vornehmlich die rechte Seite betroffen ist. Im Gesicht ist die Haut leicht gerötet, trocken und pergamentartig; auf der Kopfhaut finden sich Bereiche feinlamellöser Schuppung. Der Haarwuchs ist auf der rechten Seite spärlicher, die Haare sind dünner. Die Untersuchung von Haaren beider Kopfseiten erbrachte folgendes Ergebnis:

Anagen:	rechts	23 %	links	54 %
Telogen:	rechts	19 %	links	32 %
Katagen:	rechts	-	links	-
Dystrophisch:	rechts	10 %	links	5 %
Pseudo-dystrophisch:	rechts	48 %	links	9 %

Die histologische Untersuchung der Haut aus der Glutäalregion beider Seiten ergibt keinen sicheren Verdacht eines krankhaften Prozesses oder einer Seidendifferenz.

3.3.3. Augenärztliche Untersuchung v. 18.4.72
(Prof. Dr. M. PICHLMAIER)

Es wurden eine Cataracta congenita im nasalen unteren Bereich des rechten Auges, Esophorie (Neigung zum Schielen) sowie ein rechtsseitiger Mikrophthalmus festgestellt.

Der Hornhautdurchmesser betrug:

Rechtes Auge	10,5 mm	Linkes Auge	12,0 mm
--------------	---------	-------------	---------

Der Augeninnendruck betrug:

Rechtes Auge	18 mm Hg	Linkes Auge	12 mm Hg
--------------	----------	-------------	----------

Die Skiaskopie (Bestimmung der Brechkraft) erbrachte folgende Werte:

Rechtes Auge	-2,5 sph	Linkes Auge	+0,5 sph
Fundus RA:	Papille scharf begrenzt, vital, pigmentarmer Fundus, geringer Conus	Fundus LA:	Papille scharf begrenzt, vital, Netzhaut mit gering gefädeltem Pigment

3.3.4. HNO-ärztliche Untersuchung v. 18.4.72 (Dr. G. PAULSEN)

Die Prüfung des Gehörs mit Sinustönen im Phonak-Selector zeigt ein normales zum Spracherwerb voll ausreichendes Gehör. Die Trommelfelle sind blaß, spiegelnd und intakt. Annähernd altersgemäß ist die Sprachentwicklung; das Sprachverständnis für Worte und Sätze ist vorhanden. Folgende Sätze spricht das Kind spontan: "Das weiß i net", "des gehört da rein", "Mutti gib mir das". Zählen kann das Kind bis 8; es kennt die Farben rot, blau, orange, gelb, grün.

3.3.5. Vermessung (in cm) v. 18.4.72 (Dr. D. KUNZE)

Länge	83,5	Sitzhöhe	49,4
Jugularhöhe	62,5	Nabelhöhe	42,5
Symphysenhöhe	35,0	Schulterbreite	21,5
Beckenbreite	17,0	Transv.Brustdurchmesser	16,3
Sag.Brustdurchmesser	12,8	Spannweite	85,0
Oberarmumfang rechts	16,5	Oberarmumfang links	16,5
Brustumfang	53,0	Bauchumfang	50,0
Oberschenkelumfang re	32,0	Oberschenkelumfang links	30,5
Wadenumfang rechts	19,7	Wadenumfang links	20,0
Kopfumfang	51,0	Kopfhöhe	18,2
Kopfbreite	12,7	Kopflänge	17,7
Oberhöhe des Kopfes	11,7		
Oberarmlänge rechts	11,5	Oberarmlänge links	16,0
Unterarmlänge rechts	13,0	Unterarmlänge links	14,0

Armlänge mit Hand re	31,0	Armlänge mit Hand links	35,5
Oberschenkellänge re	14,5	Oberschenkellänge links	20,0
Unterschenkellänge re	15,5	Unterschenkellänge links	16,5
Beinlänge mit Fuß re	44,5	Beinlänge mit Fuß links	49,5
Mittelfingerlänge re	5,8	Mittelfingerlänge links	6,2
Handbreite rechts	5,1	Handbreite links	5,2
Fußlänge rechts	14,0	Fußlänge links	14,7
Fußbreite rechts	6,1	Fußbreite links	6,1

3.3.6. Laboruntersuchungen

Chromosomenanalyse (Priv.-Doz. Dr.J.-D.MURKEN) v. 16.7.71



Abb. 31

Es ergibt sich kein Anhalt für eine Chromosomenaberration.

Weitere Ergebnisse: (18.4.72)

Gesamteiweiß:	5,55 g%
Albumin:	4,05 g%
α_1 -Globulin:	0,17 g%
α_2 -Globulin:	0,44 g%
β -Globulin:	0,50 g%
γ -Globulin:	0,39 g%

Na	132	mVal/l	P	4,85 mg%
K	3,75	mVal/l	HN	125,00 mg%
Ca	44	mVal/l	Kreatinin	0,62 mg%
Cl	100	mVal/l	Cholest.	192,00 mg%
SGOT	17	mU		
SGPT	8	mU		
AP	102	mU		

Die Werte liegen im Normbereich.

3.3.7. EMG

Während der ersten Lebensmonate wurde eine partielle Entartungsreaktion diagnostiziert; herabgesetzte Erregbarkeit der Flexoren der rechten oberen Extremität und der Extensoren beider unterer Extremitäten.

Eine Wiederholung der Untersuchung am 19.4.72 (Dr. K. KAZNER) ergab jedoch im Bereich der abgeleiteten Muskulatur (Oberschenkelextensoren und Unterschenkel-flexoren) keinen krankhaften Befund. Eine Myopathie oder eine neurogene Schädigung im Myotombereich L2 - S1 konnte nicht nachgewiesen werden.

3.3.8. EEG

Diese Untersuchung wurde mehrmals durchgeführt; in den ersten Monaten nach der Geburt wurde ein Verlangsamungsherd rechts parietooccipital diagnostiziert. Dieser Befund fand sich in späteren Ableitungen nicht mehr. Das EEG wurde als im Bereich der Altersnorm liegend ohne verdächtige Formen beurteilt (Dr. v. LOESCH) 18.4.72.

Pneumencephalographie

Kurz nach der Geburt wurde diese Untersuchung durchgeführt; es wurden ein erheblicher Hydrocephalus internus sowie hirnatrophische Bezirke im Frontalhirn nachgewiesen (s. Abb. 14 u. 15).

Echo-Encephalogramm (Dr. K. KAZNER)

Befunde v. 10.2.71:

	M-Echo	End-Echo	Weite d.3. Ventrikels	Seitenventrikel- breite
R	64	120	7 - 8	38/39
L	64	120	7 - 8	38/39

Seitenventrikelindex: 3,3

Bitemporaler Kopfdurchmesser: 128 mm

Mäßiggradige Ventrikelerweiterung mit Verdacht auf Hydrocephalus internus.

Befunde v. 19.4.72:

	M-Echo	End-Echo	Weite d.3. Ventrikels	Seitenventrikel- breite
R	64	118	6 - 7	40 (18)
L	64	118	6 - 7	40 (22)

Seitenventrikelindex: 3,25

Bitemporaler Kopfdurchmesser: 130 mm

Endgültige Diagnose: Hydrocephalus internus.

3.3.9. Psychosomatische Untersuchung v. 22.11.73 (Fr. MÜLLER-LIEBEN)

Sowohl die Ergebnisse des Bühler-Hetzer-Testes als auch das Testverhalten lassen auf eine altersgemäße geistige Entwicklung schließen. Das Kind wirkt nach anfänglicher Abwehr den Aufgaben gegenüber aufgeschlossen und interessiert. Es erscheint leistungsbereit und -fähig. Eine Beeinflussung des psychischen Verhaltens durch die Körperbehinderung kann nicht festgestellt werden.

3.4. Therapie

Bereits in der 4. Lebenswoche wurde mit einer heilgymnastischen Behandlung begonnen. Da eine rechtsseitige Hüftgelenkluxation nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, erhielt die Patientin im Alter von 4 Monaten



Abb. 32 - 17.4.72

eine Spreizhose (für 4 Monate). Außerdem wurde wegen der bestehenden Skoliose ein Liegefahrbett angeordnet, in dem das Kind möglichst auf dem Bauch liegen sollte. Zusätzlich wurde im Alter von 12 Monaten eine Zugbandage empfohlen. Zur gleichen Zeit wurde das Kind mit einer Prothese zum Längenausgleich für das rechte Bein versorgt. Mit 18 Monaten bekam die Patientin eine Umkrümmungsliegeschale für die Nacht. Die Prothese wurde jeweils in der Länge dem linken Bein angepaßt. Mit einem operativen Eingriff an der sich immer stärker ausbildenden Skoliose und an dem verkürzten rechten Oberschenkel könnte die Körperbehinderung unserer Patientin gemildert werden. Bis heute - 1975 - wird allgemeines Konditionstraining, wie Schwimmen und gymnastische Übungen, durchgeführt. Der Hydrocephalus internus bedurfte bislang keiner Behandlung.

4. DISKUSSION

Bei der Ch.c.c. handelt es sich um eine selten vorkommende Erkrankung, die durch stippchenartige epiphysäre und extraepiphysäre Kalkherde charakterisiert ist. Diese Verkalkungen sind feinst punktförmig bis linsengroß, von mannigfacher, teils bizarrer Form, mehr oder minder scharf begrenzt und von unterschiedlicher Dichte. Es finden sich alle Abstufungen von einzeln stehenden, bis zu zahlreichen, in Gruppen liegenden, bisweilen auch streifenförmig angeordneten oder ganz irregular verstreuten Kalkstippchen. Sie korrelieren meist mit Dysplasien und Verkürzungen der betroffenen Skelettbereiche. Da mit fortschreitendem Alter der Kinder die Kalkflecken an Zahl abnehmen und mit ca. 3 Jahren völlig verschwunden sind, ist die Diagnose nur noch aus den verbleibenden Skelettveränderungen zu stellen. Neben diesem Hauptcharakteristikum treten noch eine Reihe weiterer Anomalien auf, die sich in unterschiedlichem Ausmaß manifestieren und maßgebend für die Prognose quoad vitam sind. Die Variationsbreite im äußeren Erscheinungsbild ist groß: es finden sich Kinder mit normalem Aspekt bis hin zu dem einer ausgeprägten Ch. fetalis. Für die Diagnose einer Ch.c.c. ist einzig die radiologische Untersuchung ausschlaggebend; aufgrund röntgenologischer Kriterien kann man nun mindestens 2 Biotypen unterscheiden, die verschiedenen Genotypen entsprechen (65).

1. Conradi-Hünemann-Typ.

1a. Cutaneo-ossales Syndrom (52): Dieses Syndrom kann als eine Variante des Conradi-Hünemann-Typs angesehen werden. Hier stehen ausgeprägte Hautveränderungen in Kombination mit Skelettdysplasien im Vordergrund.

2. Rhizomeler Typ.

4.1. Radiologische Befunde

Während man beim Conradi-Hünemann-Typ eine vorwiegend spondylo-epiphysäre Lokalisation der Kalkherde mit späterer Dysplasie findet, ist die rhizomele Form durch epiphysäre und extraepiphysäre Verkalkungen mit späteren epiphysären Ossifikationsanomalien gekennzeichnet. Die Ossifikation der Epiphysenkerne ist retardiert; bis zum 5. Lebensjahr sind die proximalen Femurkerne nicht sichtbar (67). Zudem sind die symmetrischen Verkürzungen von Femur und/oder Humerus von ausgeprägten metaphysären Dysplasien begleitet; die Röhrenknochen sind kurz und plump, die Metaphysen aufgetrieben, fragmentiert und gekehlt. Dagegen kommen bei dem erst genannten Typ nur unregelmäßig geringe oder asymmetrische Verkürzungen der Röhrenknochen mit normalen oder wenig veränderten Metaphysen vor.

Bei unserer Patientin lag bei der Geburt eine Verkürzung sowohl des rechten Humerus' als auch des rechten Femurs vor. In den von Kalkstippchen befallenen Gelenken - Schulter-, Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenk rechts, Hand- und Fußwurzelgelenk bds. sowie Costovertebral- und Sacroiliacalgelenke - bestand ein deutlicher Ossifikationsrückstand: zum einen erschienen die Knochenkerne später als normal - so z.B. die distale Radius- und Femurepiphyse im Alter von 1 Jahr, die proximale Femurepiphyse im Alter von 2 Jahren - und zum anderen waren sie kleiner, fragmentiert oder nur rudimentär. Die Kalkstippchen fanden sich außer an den genannten Epiphysen am Sternum und Processus coracoideus der rechten Scapula sowie an Synchondrosen, so an der S. intraoccipitalis posterior und S. ischiopubica bds. Auch die Scapula- und Beckenschaufelapophysen waren auf der rechten Seite befallen. Die Kalkstippchen nahmen an Zahl und Größe ab, sie waren jedoch noch im Alter von 3 Jahren nachweisbar.

Die Metaphysen von Humerus und Femur der rechten Seite waren aufgetrieben, wellig bis kantig geformt; die Wachstumszonen zur Metaphyse des Femurs, der Tibia und Fibula waren deutlich verbreitert und unregelmäßig begrenzt.

An der Wirbelsäule treten gleichfalls - bei beiden Typen - Anomalien auf. So sind beim rhizomelen Typ die thoracalen und lumbalen Wirbelkörper durch eine vertikale Knorpelscheibe in einen ventralen und dorsalen Ossifikationskern gespalten; später verschmelzen sie (67). Zumindest bis zum 5. Lebensjahr bleibt die vertikale Ossifikationsspalte noch als schartenförmige Einziehung der Grund- und Deckplatten sichtbar.

Die Ossifikation der Halswirbelkörper ist retardiert; statt eines Wirbelkörpers finden sich hier nicht selten nur einzelne Kalkherde. Die Veränderungen der Wirbelkörper beim Conradi-Hünemann-Typ beschränken sich auf mehr oder weniger leichte Deformierungen und Unregelmäßigkeiten in der Höhe der Intercostalräume. Die Rippen weisen ebenfalls nur geringe Anomalien auf, während bei der rhizomelen Form die Enden der Rippen aufgetrieben, becherförmig gekellt und unregelmäßig begrenzt sind (67). Häufig finden sich auch Skoliosen, die bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten.

Auch kann die Wirbelsäule von Kalkstippchen betroffen sein; jedoch fehlen sie meist bei der rhizomelen Form im Brust- und Lendenwirbelbereich.

Bei unserer Patientin waren die Verkalkungen an allen Costovertebral- und Sacroilicalgelenken nachweisbar.

Nach der Geburt zeigten der 4. und 5. BWK eine schmetterlingsförmige Konfiguration mit einem schmalen Defekt in der Mittellinie. Der Wirbelkörper von LW2 war gegenüber LW1 etwas nach links lateral verschoben; am LWK 1 war eine deutliche Abschrägung der oberen Ventralfläche zu erkennen. Im Alter von einem Jahr waren die 4. und 5. BWK zusammengewachsen. Dagegen wurde an den BWK 8 und 9 eine Halbwirbelbildung sichtbar. Ein Jahr später wurde ein Fehlen des Bogenschlusses an den BWK 3 bis 7 festgestellt; die Wirbelkörper waren mehr quadratisch als rechteckig geformt. Unsere Patientin wies zudem von Geburt an eine s-förmige Skoliose mit einer Rechtskonvexität im Bereich des thoracolumbalen Überganges und Linkskonvexitäten an der mittleren BWS und LWS. Die Skoliose bildete sich im Laufe der Zeit immer stärker aus. An der Konkavseite waren die Wirbelkörper niedriger als an der Konvexseite.

Im Bereich des Beckens sind bei beiden Typen die Veränderungen gering: bei der rhizomelen Form ist das Becken meist trapezförmig, die Iliacalwinkel sind klein (67). Nicht selten werden Pfannendachdysplasien gesehen. Die Kalkstippchen liegen symmetrisch verteilt um die Sacroiliacalgelenke, die Sitz- und Schambeine sowie die proximalen Femurepiphyphen, während beim Conradi-Hünemann-Typ sie sich auf die Sitz- und Schambeine beschränken (67).

Bei unserer Patientin befanden sich die Kalkstippchen im Bereich der rechten Hüftpfanne (Y-Fuge), beider proximaler Femurepiphyphen, an der Beckenschaufelapophyse und an beiden Synchrondrosen ischiopubica, die im Alter von 6 Jahren noch immer nicht geschlossen waren.

Anhand der vorstehenden Ausführungen ist es nicht möglich, unsere Patientin einem bestimmten Typ zuzuordnen; einerseits lassen die Lokalisation der Kalkstippchen, der Ossifikationsrückstand, die Metaphysen- und Wirbelveränderungen an die rhizomele Form denken, andererseits weist die Asymmetrie der Verkürzung auf den Conradi-Hünemann-Typ hin. Es ist anzunehmen, daß eine Sonderform, in Kombination mit den noch zu besprechenden Hautveränderungen, vorliegt.

Tabelle 1 (n. SPRANGER)

Literaturfälle der Ch.c.c. vom Typ Conradi-Hünemann

Autor	Wirbelsäule			Becken		Femur und Humerus			U'arm. U'sch.	Hand- wurzel	Fuß- wurzel
	Kalk-herd	Sko-liose	WK-def.	Kalk-herd	Ace-tabu-lum-dyspl	Kalk-herd	Ver-kürz.	epi-phys. Dyspl.	Ver-kürz. Def.	Kalkherde	
A/Allan-smith						+	+			+	+
*Bergstedt										+	+
A/Bergström				+		+	+				
A/Berrey						+	+		+		
A/Bloxsom		+	+			+	+			+	
A/Bodian							+		+	+	+
*Bossi						+					
S/Borovsky						+		+		+	+
A/Brogdon							+			+	+
A/Burckhard		+	+	+	+	+	+	+	+		
A/Burton					+		+	+		+	
A/Comings	+	+	+	+	+	+	+	+			
S/Conradi						+	+				+
A/Fairbank						+	+				
S/Ford							+			+	
S/Frank	+		+	+		+	+		+	+	
*Fritsch	+	+									
A/Gunschera			+				+	+	+	+	
A/Hässler	+		+			+	+		+	+	+
	+		+			+	+	+			
S/Haynes	+			+		+	+				
A/Hünemann	+	+	+	+		+	+	+	+	+	
A/Jorup						+	+		+	+	+
*Josephson	+			+		+					

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Autor	Wirbelsäule			Becken		Femur und Humerus			U'arm U'sch.	Hand- wurzel	Fuß- wurzel
	Kalk-herd	Sko-liose	WK-def.	Kalk-herd	Ace-tabu-lum-dyspl	Kalk-herd	Ver-kürz.	epi-phys. Dyspl.	Ver-kürz. Def.	Kalkherde	
A/Kampf	+	+	+	+		+	+				
A/Käser		+	+				+			+	+
*Kuscko						+					
S/Lyrakos		+			+		+			+	+
S/Mayer		+				+	+	+			+
*Melnick	+	+	+		+	+	+	+			+
A/Ollen-dorf(I)							+				
(II)							+	+			
(III)							+				
A/Palitzsch	+	+		+		+	+			+	+
A/Paul	+	+	+	+	+	+	+		+	+	
*Swoboda											+
S/Swoboda (1952)						+	+		+	+	+
A/Thiel	+	+	+	+							
*Weber										+	+
A/Savignac				+		+	+				
A/Wiskott						+	+				
*Tisdall						+					
A/eigener Fall	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+

A/ = überwiegend asymmetrische Veränderungen
 S/ = überwiegend symmetrische Veränderungen
 = keine erkennbaren Extremitätenanomalien,
 proportionierter Körperbau

Tabelle 2 (n. SPRANGER)
Literaturfälle der Ch.c.c., rhizomeler Typ

Autor	Rippen	Wirbelkörper	Becken			Femur und Humerus			U'arm und U'schenkel	
	Enden gekehlt	Spalte	Kalkherde Os isch. Os pub.	sacro- iliac.	Tra- pez- form	ver- kürzt	meta- phys. Dyspl	epi. Kalk- herd	nor- mal*	defor- miert
Bateman	+				+	+	+	+	+	
Brogdon		+			+	+	+	+	+	
Coughlin			+	+		+	+	+		+
Ford		+	+	+	+	+	+	+	+	
Fraser						+	+	+		
Lightwood					+	+	+	+	+	
Maitland	+		+	+	+	+	+	+		+
Hewitt						+	+	+		
Sheach		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schönen- berg	+	+				+	+	+		
Stüve				+		+	+	+	+	
Zieger						+	+	+		

* = bei manchen Fällen Unterarm normal, Unterschenkel deformiert oder umgekehrt

In Ergänzung zu den Tabellen sei angegeben, daß sich punktförmige Verkalkungen auch im Kopf-Hals-Bereich nachweisen lassen: so an der Schädelbasis (20,24,41,50,eigener Fall), an der Sella (40,71), am Nasenseptum und -bein (33,71), am Os hyoideum (12,20,24,39,48,72,80), im Schildknorpel (1,34,39,48,60), im Ringknorpel (24) und Trachealknorpel (39).

Auch das Sternum (3,4,40,50,60,eigener Fall) und die Schulterblätter (13,33,70,eigener Fall) können betroffen sein.

4.2. Dermatologische Befunde

Von Hautveränderungen sind vorwiegend Patienten vom Conradi-Hünemann-Typ betroffen; außerdem besteht bis auf wenige Ausnahmen (42, 26, 61, 75) eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Bei den Dermatosen handelt es sich zum überwiegenden Teil um Ichthyosen, die von leicht-lamellöser Schuppung (14, 17, 42, 43, 44, 61, 63, 74) bis zu groben Schuppen mit teilweiser Ablösung der Epidermis (2, 3, 6, 1, 7, 30, 35, 46, 49, 70, 75, 76) reichen. Häufig wird die Haut pergamentartig (30, 33, 75), mit hyperkeratotischen Bereichen (6, 7, 36, 51, 70, 74), mit warzenähnlichen Gebilden (75) und kleinen Stacheln an Brust und Handrücken (33) beschrieben. Es finden sich zudem Incontinentia pigmenti (1, 52), Hypertrichose (76) sowie Dermatochalazie (46). Unsere Patientin wies im Kopf-Gesichts-Bereich eine Rötung und feinlamellöse Schuppung der Haut auf. Der Haarwuchs war vor allem auf der rechten Seite spärlicher, die Haare waren dünner. Bei einigen Patienten ist ein Zusammenreffen von follikulärer Atrophodermie mit Alopecia areata bzw. Pseudopelade auffallend (11, 16, 35, 51, 52 (3x)). Dies bewog OLLENDORF-CURTH zur Annahme, daß hier eine Sonderform ("cutaneo-ossales Syndrom") vorliegt. Es bleibt zu diskutieren, ob jede Kombination von Skelettdysplasien im Sinne einer Ch.c.c. mit einer beliebigen Dermato- oder Dermatose als eine Sonderform anzusehen ist.

4.3. Ophthalmologische Befunde

Nach SPRANGER et al. (65) finden sich beim Conradi-Hünemann-Typ in 17 % und beim rhizomelen Typ in 72 % der Fälle eine Cataracta congenita. Bis auf wenige Ausnahmen (16, 52, eigener Fall) sind in der Literatur nur bilaterale Cataracte beschrieben. Die Cataracta kann sich allerdings an beiden Augen zeitlich different entwickeln (1): das zweite Auge wurde erst im Alter von 14 Monaten betroffen.

Bei unserer Patientin bestand bezüglich des Hornhautdurchmessers, des Augeninnendruckes und der Brechkraft eine deutliche Seitendifferenz. Das

von Cataracta congenita betroffene Auge weist auch in seinem histologischen Aufbau Anomalien auf (35,59). Neben Cataracta congenita finden sich auch Opticusatrophien (50,72), Nystagmus (50,52,72,76) und Strabismus (16).

4.4. Morphologische Befunde

Sowohl beim Conradi-Hünemann-Typ als auch bei der rhizomelen Form werden noch eine Reihe weiterer Anomalien beschrieben: eine der Tibia gegenüber verlängerte Fibula (5,25,26,38,48,60), Hexadactylie (30,60,74), Verlängerung des Ringfingers gegenüber dem Mittelfinger (1,38,47), Scapula alata (26), Klumpfuß (12,26,33,42,71), Plattfuß (40,46), Hackenfuß (30), Pes equinovarus (35), Varusstellung der Füße (54,60), Valgusstellung der Füße (25,26) sowie angeborene Hüftgelenksluxation bds. (1,12,33,44,46,61,70) und einseitig (49,52,74).

Gelenkkontrakturen sieht man bei fast allen Patienten.

Im Kopf-Gesichtsbereich lassen sich in der Literatur folgende Mißbildungen finden: Epikanthus (39,40,46,49,76), Hypertelorismus (3,42,71,72,74,76), Gaumenspalte (18,36), hoher Gaumen (1,2,10,18,30,39,46,52,76), Plagiocephalus (26,49), Microcephalus (33) sowie ausgesprochen mongoloide Gesichtszüge (1,5,10). Bei fast allen Fällen wird eine Sattelnase beobachtet; lediglich in einer Publikation (33) wird eine stark vorspringende Nase erwähnt.

Eine Asymmetrie des Gesichtes findet sich außer bei unserer Patientin nur einmal in der Literatur (49). Der bei unserem Fall röntgenologisch nachgewiesene Hydrocephalus internus ist bislang in keiner Publikation beschrieben worden.

4.5. Laborchemische Befunde

Einige Autoren beschreiben eine Erhöhung des Calciums (14,18,71), der alkalischen Phosphatase (9,18,38), des Mucopolysaccharidspiegels (72)

sowie Calciumwerte an der unteren Normgrenze (26). Von einem Patienten wird eine Erhöhung der Ausscheidung von Alanin, Cystin, Glutaminsäure und Ethanolamin berichtet (16). Das Differentialblutbild erbrachte in einem Fall (20) eine geringe Leukozytose mit Eosinophilie; zudem werden Anämie (12, 37, 46, 70) sowie ein positiver Toxoplasmosetest (35) angegeben. Chromosomenanalysen wurden mehrmals - auch bei unserer Patientin - durchgeführt; sie zeigen alle einen normalen Karyotyp.

4.6. Histologische Befunde

Die histologischen Befunde der von Kalkstippchen betroffenen Epiphysen werden sehr unterschiedlich interpretiert. Während einige Autoren (13, 23, 24, 26, 42) annehmen, daß primär eine mukoide Degeneration der knorpeligen Matrix mit sekundärer Verkalkung der Nekrose vorliegt, diskutieren ZIEGER et al. (80) eine primäre Störung des Mucopolysaccharidstoffwechsels, die zu regressiven Veränderungen des Knorpelgewebes und letztlich zur herdförmigen Verkalkung führt. Die im ruhenden Knorpel normalerweise perizellulär abgelagerten sauren Mucopolysaccharide fanden sich hier intra- und perizellulär als grobe unregelmäßig verteilte Schollen, die die Knorpelzellen zu bizarren Formen auftreiben. Zudem fehlt eine Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase (26). In der knorpeligen Grundsubstanz wurden Erweichung und Cystenbildung (61), drusige Gebilde (26) und Areale, bestehend aus einer strukturlosen Masse oder abnormen Hyalinknorpel mit Calciumablagerung in der Interzellularsubstanz, gefunden (56). Die mehrfach erwähnte (13, 23, 24) abnorme Vaskularisation der betroffenen Epiphysenknorpel will KUCSKO (42) zum einen als sekundäres Einwachsen vom vaskularisierten Periost her und zum anderen als Resultat einer frühembryonal in Erscheinung tretenden Fehlbildung verstanden wissen. FRITSCH et al. (26) deuten sie hingegen als eine mesenchymale Abräumreaktion. Die Ossifikationszone ist verschmälert (61), die Ossifikation ungenügend ausgebildet, die Knorpelresorption verzögert und die Osteoblastenzahl verringert (80). In der

weiteren Entwicklung der Calcifizierungen kommt es zur völligen Integration in die Ossifikationszentren (56).

4.7. Prognose und Verlauf

Die Prognose der Ch.c.c. ist unterschiedlich zu beurteilen. Während der Conradi-Hünemann-Typ eine relativ gute Prognose aufzuweisen hat, führt die rhizomele Form in der Regel vor dem 1. Lebensjahr zum Tode. Die Mortalitätsrate wird weitgehend von der Schwere der begleitenden Organmißbildungen, wie offener Ductus Botalli (35,42), Vorhofseptumdefekt (36, 47), Ventrikelseptumdefekt (9,61,72) bestimmt. Zudem finden sich häufig eine Cyanose post partum (9,12,34,42,47,53,72,80), tonisch-klonische Krampfanfälle (20,26,37), paroxysmale Tachykardien (26,35,53). Auch die Tatsache, daß etwa 30-40 % der Kinder, darunter ca. 8 % Frühgeburten, untergewichtig (unter 2500 g) geboren werden, trägt zu der ungünstigen Prognose bei. Es bestehen häufig Ernährungsstörungen, starke Anfälligkeit gegen Infektionen und, wie bei unserer Patientin, Neigung zu rezidivierenden Dyspepsien.

Während die körperliche Entwicklung hinter der Norm zurückbleibt (durchschnittliche Größe: 130 cm), verläuft die geistige Entwicklung der Kinder bis auf wenige Ausnahmen (25,70,72) normal.

Zudem ergibt sich aus der Literaturübersicht eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, nämlich 29 ♂ : 37 ♀.

4.8. Klassifizierung

Die Einordnung der Ch.c.c. als selbständiges Krankheitsbild in den Kreis der Knochendysplasien blieb lange umstritten. CONRADI (17) deutete die Erkrankung als hypoplastische Form der Ch. foetalis mit vorzeitigem Auftreten von Knochenkernen. Die Meinung, daß die Ch.c.c. eine abortive Form der Ch. foetalis sei, wurde auch noch von einigen anderen Autoren (13,

33,37,41,77) verfochten. LIGHTWOOD (44) brachte zwar bereits 1930 die Eigenständigkeit zum Ausdruck, dies wurde jedoch immer wieder in Zweifel gezogen. So vertrat LIESS (43) die Ansicht, daß die stüppchenförmigen Verkalkungen eine gemischt subperiostale und subchondrale Ossifikationsstörung seien. KÄSER (40) hingegen ordnete die Ch.c.c. zwischen den kongenital-manifesten Formen der enchondralen Ossifikationsstörungen und den konstitutionellen Dysostosen ein. MELNICK (50) hielt sie sogar für eine benigne Form der Dysplasia epiphysialis multiplex.

4.9. Aetiologie

Als Ursache der Ch.c.c. wurden u.a. Calcium-Stoffwechselstörungen (6,33), Hypothyreose (39), Hyperthyreose (13,68), Hypertonie (12,20) sowie exogene Noxen, wie Phenacetin (39), Rausedan und Ovosiston (20), Analgetica (80), Malariamittel (47), Progesteron und Thomapyrin (49) angenommen. Zumindest wird den Medikamenten eine zusätzliche Schädigung des Feten zugeschrieben.

Daß der Ch.c.c. eine genetische Ursache zugrunde liegt, ist heute unbestritten. Bereits SWOBODA (70) zog diese Überlegung in Betracht. In weiteren Veröffentlichungen (2,25,26,40,49,61) wurde ein rezessiver Erbgang für wahrscheinlich gehalten. SPRANGER et al. (65) konnten diesen Erbgang für die rhizomele Form anhand eines großen Patientengutes nachweisen. Hierfür sprechen die Erwähnung familiären Auftretens bei Geschwistern (25,34,47,48,63,76) sowie Konsanguinität der Eltern in 4 Fällen (2,42,44,75). Dagegen ist bei den Eltern der Kinder mit der Conradi-Hünemann-Form Konsanguinität in nur einem Fall (50) bekannt. Das Alter der Väter bei der Geburt der Kinder ist erhöht (66). Diese Beobachtungen lassen an einen dominanten Erbgang denken, zumal wenn noch klinische Symptome der Ch.c.c. bei einem Elternteil gefunden werden (2,6,37,77). Zwei Fälle wurden beobachtet, bei denen sowohl Mutter als auch Tochter die Symptomatik einer Ch.c.c. aufwiesen (4,52).

4.10. Differentialdiagnose

Bei der Chondrodystrophia fetalis kann der klinische Aspekt Ähnlichkeiten mit der Ch.c.c. aufweisen; bilaterale symmetrische Verkürzung der langen Röhrenknochen, Brachycephalie mit Balkonstirn und Sattelnase sowie häufig O-Beine bei gegenüber der Tibia verlängerten Fibula. Ätiologisch liegt eine systemhafte Störung der knorpelig präformierten Teile des Skeletts mit Beeinträchtigung der enchondralen Ossifikation vor. Punktförmige Verkalkungen sind jedoch nicht vorhanden, so daß durch eine röntgenologische Untersuchung eine Differenzierung möglich ist.

Auch bei der kongenitalen Hypothyreose dürfte eine Unterscheidung von der Ch.c.c. nicht allzu schwierig sein. Die Skelettsymptomatik: dysproportionierter Zwergwuchs, Verzögerung der Ossifikation sowie Strukturveränderungen der Epiphysen treten erst beim älteren unbehandelten Kind auf. Post partum sind die Patienten völlig unauffällig; mit 4 bis 8 Wochen kommt es zu Obstipation, Trinkfaulheit und motorischer Trägheit, später stehen dann Myxödem, Mittelohrschwerhörigkeit und Beeinträchtigung des Intellekts im Vordergrund. Diese Symptomatik, sowie der Zeitpunkt des Eintritts der Skelettveränderungen und das Fehlen der stippchenförmigen Kalkherde post partum führen zum Ausschluß einer Ch.c.c.

Bei der Dysplasia epiphysealis multiplex kann man radiologisch wie bei den voran besprochenen Krankheitsbildern, die Differentialdiagnose stellen. Zwar geht auch diese Erkrankung mit Veränderungen der Epiphysen, Abflachung der Wirbelkörper sowie häufig mit Kyphosen der BWS einher, doch kalkspritzerartige Konkremente sind nicht vorhanden. Zudem liegt das Manifestationsalter der Skelettveränderungen jenseits des 2. Lebensjahres.

Zusätzliche Ossifikationszentren, die die Konfiguration und Anzahl von Kalkstippchen wie bei der Ch.c.c. erreichen können, kommen bei der Dysplasia epiphysealis hemimelica vor. Diese Veränderungen finden sich nur auf einer Seite der Epiphysen und/oder Tarsalknochen, meist auf der

Medialseite, und sie treten erst im Laufe der ersten Lebensjahre auf, so daß in Bezug auf den Eintritt der Veränderungen eine Differenzierung nicht schwierig sein dürfte.

4.11. Therapie

Die Therapie der Ch.c.c. bleibt auf symptomatische Maßnahmen beschränkt. Die Bewegungsbehinderung der Gelenke erfordert intensive heilgymnastische und gegebenenfalls bei Extremitätenverkürzungen orthopädische Behandlung. So wurde bei unserer Patientin die Längendifferenz der Beine durch eine Prothese ausgeglichen. Die Skoliose kann mit Umkrümmungsgipsen oder, wenn erforderlich, mit chirurgischen Maßnahmen angegangen werden. Die Katarakte bedürfen gleichfalls eines chirurgischen Eingriffes. Bei den Hautveränderungen ist auf Dauer oder zumindest für längere Zeitspannen eine erfolgversprechende Therapie möglich. Von besonderer Wichtigkeit ist eine beschäftigungstherapeutische Behandlung in Hinsicht auf die geistige und psychologische Entwicklung der körperlich behinderten Kinder.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der Literatur und eines eigenen Falles wird über das Krankheitsbild der Chondrodystrophia calcificans congenita berichtet. Es lassen sich aufgrund radiologischer Kriterien mindestens 2 Biotypen unterscheiden, die verschiedenen Genotypen entsprechen: 1. Conradi-Hünemann-Typ.

1a. Cutaneo-ossales Syndrom. 2. Rhizomeler Typ. Allen gemeinsam sind epiphysäre und extraepiphysäre punktförmige Verkalkungen sowie Skelettanomalien unterschiedlichen Ausmaßes. Eine Reihe nicht obligater Begleitmißbildungen bestimmen die Prognose quoad vitam. Beim cutaneo-ossalen Syndrom finden sich ausgeprägte Hautveränderungen, wie follikuläre Atrophodermie und Pseudopelade der behaarten Kopfhaut, u.a. Es kann als eine Variante des Conradi-Hünemann-Typs angesehen werden. Es bleibt zu diskutieren, ob jede Kombination von Skelettdysplasien im Sinne einer Ch.c.c. mit einer beliebigen Dermatose, als eine Sonderform anzusehen ist. Aufgrund des auffallenden Hautbefundes könnten wir unsere Patientin dieser Sonderform zuordnen; der Skelettbefund weist allerdings sowohl Merkmale des Conradi-Hünemann-Typs als auch der rhizomelen Form auf. Die Vererbung erfolgt beim erstgenannten Typ autosomal dominant, während für das cutaneo-ossale Syndrom und den rhizomelen Typ ein autosomal rezessiver Erbgang angenommen wird.

Weiterhin werden differentialdiagnostische Unterscheidungsmöglichkeiten der Ch.c.c. von der Ch. fetalis, der kongenitalen Hypothyreose, der Dysplasia epiphysealis multiplex und der Dysplasia epiphysealis hemimelica beschrieben.

Eine kausale Therapie ist nicht möglich, es kommt daher als therapeutische Maßnahme lediglich eine symptomatische Behandlung in Betracht.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLANSMITH, M., SENZ, E.:
Chondrodystrophia Congenita Punctata (Conradi's Disease).
Amer.J.Dis.Child. 100, 109-116 (1960)
2. BATEMAN, D.:
Two Cases and Specimens from a Third Case, of Punctate
Epiphyseal Dysplasia.
Proc.Roy.Soc.Med. 29, 745-747 (1936)
3. BERGSTEDT, J., KARLEN, K.H.:
Chondroangiopathia calcarea s. punctata (Chondrodystrophia
calcificans congenita).
Mschr. Kinderheilk. 102, 347-349 (1954)
4. BERGSTRÖM, K., GUSTAVSON, K.-H., JORULF, H.:
Chondrodystrophia calcificans congenita (Conradi's disease)
in a mother and her child.
Clin. Genet. 3, 158-161 (1972)
5. BERREY, B.H., KIMBALL, C.H.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
J.Pediat. 42, 474-477 (1953)
6. BLOXSOM, A., JOHNSTON, R.A.:
Calcinosis universalis with unusual Features.
Amer.J.Dis.Child. 56, 103-109 (1938)
7. BODIAN, E.L.:
Skin Manifestations of Conradi's Disease.
Arch. Derm. (Chicago)94, 743-748 (1966)
8. BÖKE, W., HILGENBERG, F.:
Die angeborene Katarakt bei genetisch determinierten Syndromen.
Med.Mschr. 3, 110-113 (1967)
9. BOROVSKY, M.P., ARENDT, J.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
J. Pediat. 24, 558-567 (1944)
10. BOSSI, R., PISANI, G.:
Stippled Epiphyses in a newborn infant with micromelia.
Brit. J. Radiol. 27, 449-452 (1954)
11. BRAUN-FALCO, O., MARGHESU, S.:
Über eine systematisierte follikuläre Atrophodermie mit
Keratosis palmoplantaris dissipata und Keratosis follicularis.
Hautarzt 18, 13-17 (1967)

12. BROGDON, B.G., CROW, N.E.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Amer. J. Roentgenol. 80, 443-448 (1958)
13. BURCKHARDT, E.:
Ein Fall von Chondrodystrophia fetalis calcarea.
Schweiz. Med. Wschr. 68, 330-334 (1938)
14. BURTON, I.F., DEVINE, H.W.:
Chondroangiopathia calcarea seu punctata.
Amer. J. Roentgenol. 88, 470-475 (1962)
15. CARON-POITREAU, C., ROUCHY, R., LEROUX-CLENET, N.,
CARON, J.:
Maladie des Epiphyses pointillées chez un nouveau-né.
J. Radiol. Electrol. Med. Nucl. 51, 296-298 (1970)
16. COMINGS, D.E., PAPA ZIAN, C., SCHOENE, H.R.:
Conradi's disease, Chondrodystrophia calcificans congenita,
congenital stippled epiphyses.
J. Pediat. 72, 63-69 (1968)
17. CONRADI, E.:
Vorzeitiges Auftreten von Knochen- und eigenartigen Verkalkungs-
kernen bei Chondrodystrophia fötalis hypoplastica. Histologische
und Röntgenuntersuchungen.
Jb. Kinderheilk. 80, 86-97 (1914)
18. COUGHLIN, E., GUARE, H.T., MOSKOVITZ, A.J.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
J. Bone and Joint Surg. 32A, 938-942 (1950)
19. DEBRUNNER, H.-U.:
Dysplasia epiphysealis hemimelica.
Helv. Paediat. Acta 17, 367-376 (1962)
20. DITTMER, J., KURCZ, M., PELZ, L.:
Beitrag zur Chondrodystrophia calcificans congenita. Kinder-
ärztl. Praxis 40, 497-503 (1972)
21. EBEL, D., KEUTH, U.:
Extreme Mikromelie bei Chondrodysplasia calcificans congenita.
Z. Kinderheilk. 82, 59-63 (1959)
22. FAIRBANK, H.A.T.:
Dysplasia epiphysialis punctata.
J. Bone and Joint Surg. 31B, 114-117 (1949)
23. FORD, G.D., SCHNEIDER, M., BRANDON, J.R.:
Congenital stippled epiphyses.
Pediatrics, 8, 380-392 (1951)

24. FRANK, W.W., DENNY, M.B.:
Dysplasia epiphysialis punctata.
J. Bone and Joint Surg. 36B, 118-122 (1954)
25. FRASER, F.C., SCRIVER, J.B.:
Hereditary Factor in Chondrodystrophia calcificans congenita.
N. England J. Med. 250, 272-277 (1954)
26. FRITSCH, H., MANZKE, H.:
Beitrag zur Chondrodystrophia calcificans congenita
(Conradi-Hünemann-Syndrom).
Arch. Kinderheilk. 169, 235-253 (1963)
27. FULTON, H.:
Dysplasia epiphysialis hemimelica.
Amer. J. Dis. Child. 95, 276-281 (1958)
28. GEKLE, D.:
Ein Beitrag zum Problem der Chondrodystrophia calcificans congenita.
Arch. Kinderheilk. 169, 267-273 (1963)
29. GELLIS, S.S., FEINGOLD, M.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Amer.J.Dis.Child. 122, 341-342 (1971)
30. GUNSCHERA, H.:
Zur Chondrodystrophia calcificans connata.
Med.Welt, 43, 2298-2301 (1966)
31. GWINN, L.J., LEE, F.A.:
Conradi's Disease.
Amer.J.Dis.Child. 121, 503-504 (1971)
32. HANSEN, H.G., WIEDEMANN, H.R.:
Chondrodystrophia calcificans connata.
Hdb. Kinderheilk. VI, 157-168 (1967)
33. HÄSSLER, E., SCHALLOCK, G.:
Chondrodystrophia calcificans.
Mschr. Kinderheilk. 82, 133-156 (1940)
34. HAYNES, E.R., WANGNER, W.M.F.:
Chondroangiopathia calcerea seu punctata.
Radiology 57, 547-549 (1954)
35. HEIMANN, K.:
Histologische Augenbefunde bei der Chondrodystrophia calcificans
congenita (Conradi-Hünemann-Syndrom).
Ber.Deutsch.Ophth.Ges. 68, 444-450 (1968)
36. HEWITT, H.L., van BOCHOVE, W.M.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Radiol. Clin. Biol. 40, 175-183 (1971)

37. HÜNERMANN, C.:
Chondrodystrophia calcificans congenita als abortive Form der
Chondrodystrophie.
Z. Kinderheilk. 51, 1-19 (1931)
38. JORUP, S.:
Fall von Chondrodystrophia congenita calcificans.
Acta radiol. 25, 580-586 (1944)
39. JOSEPHSON, B.M., ORIATTI, M.D.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Pediatrics 28, 425-435 (1961)
40. KÄSER, H.:
Chondrodysplasia calcificans congenita.
Schweiz.Med.Wschr. 87, 157-161 (1957)
41. KAMPF, E.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Z. Kinderheilk. 61, 124-126 (1939)
42. KUČSKO, L.:
Zur Frage der formalen Genese der sogenannten "Chondroangiopathia
calcareosa s. punctata".
Wien.Klin.Wschr. 70, 308-311 (1958)
43. LIESS, G.:
Zur Chondrodystrophia calcificans congenita.
Fortschr. Röntgenstr. Nuklearmed. 81, 61-65 (1954)
44. LIGHTWOOD, R.C.:
Congenital Deformities with stippled epiphyses and congenital cataract.
Proc. Roy. Soc.Med. 24, 564-565 (1930)
45. LENZ, W.:
Anomalien des Wachstums und der Körperform.
Hdb. Humangenetik 2, 72-94 (1964)
46. LYRAKOS, A., RICHTER, J.:
Das Krankheitsbild der Chondrodystrophia calcificans congenita.
Z. Orthop. 106, 379-393 (1969)
47. MASON, R.C., KOZLOWSKI, K.:
Chondrodysplasia punctata. A report of 10 cases.
Radiology 109, 145-150 (1973)
48. MAITLAND, D.G.:
Punctate epiphyseal Dysplasia occurring in two members of the
same family.
J. Radiol. 12, 91-93 (1939)
49. MAYER, J., WOLLENSAK, J., DAMEROW, R.:
Beitrag zur Chondrodystrophia calcificans congenita (Conradi-Hünemann)
Z. Kinderheilk. 91, 282-296 (1964)

50. MELNICK, J.C.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Amer. J. Dis. Child. 110, 218-225 (1965)
51. MIESCHER, G.:
Atypische Chondrodystrophie, Typus Morguino, kombiniert mit
follikulärer Atrophodermie.
Dermatologica (Basel), 88, 38-40 (1943)
52. OLLENDORF-CURTH, H.:
Follicular Atrophoderma and Pseudopelade associated with Chondro-
dystrophia calcificans congenita.
J. invest. Derm. 13, 233-247 (1949)
53. PALITZSCH, D.:
Ein weiterer Fall von Chondrodystrophia calcificans connata
(Conradi-Hünemann-Syndrom).
Arch. Kinderheilk. 171, 79-83 (1964)
54. PAUL, L.W.:
Punctate epiphyseal Dysplasia (Chondrodystrophia calcificans congenita).
Amer. J. Roentgenol. 71, 941-946 (1954)
55. PFEIFFER, R.A., JÜNEMANN, G., POLSTER, J., BAUER, H.:
Epiphyseal dysplasia of the femoral head, severe myopia and perceptive
hearing loss in three brothers.
Clin. Genet. 4, 141-144 (1973)
56. RASMUSSEN, P.B., REIMANN, I.:
Multiple epiphyseal dysplasia with special reference to histological
findings.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A) 81, 381-389 (1973)
57. RUPPRECHT, E., KOZLOWSKI, K., HINKEL, G.K.:
Sonderform einer epimetaphysären Osteochondrodysplasie.
Helv. Paediatr. Acta 26, 311-318 (1971)
58. RUSSELL, A.:
Syndrome of "intra-uterine" Dwarfism recognizable at birth with
cranio-facial Dysostosis, disproportionately short arms, and other
anomalies. Proc. Roy. Soc. Med. 47, 1040-1046 (1954)
59. RYAN, H.:
Cataracta of dysplasia epiphysialis punctata.
Brit. J. Ophthalm. 54, 197-199 (1970)
60. SAVIGNAC, E.M.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Radiology 58, 415-420 (1952)
61. SCHÖNENBERG, H., SCHALLOCK, G.:
Zur Kenntnis der Chondrodysplasia calcificans congenita und ihrer
Beziehungen zur Chondrodysplasia foetalis.
Ann. Paediat. 180, 129-162 (1953)

62. SCHNYDER, U.W., KONRAD, B., SCHREIER, K., NERZ, P.,
CREFELD, W.:
Über Ichthyosen,
Dtsch.Med.Wschr. 93, 423-428 (1968)
63. SHEACH, J.M., MIDDLEMISS, J.H.:
Case reports, Dysplasia epiphysialis punctata.
Brit. J. Radiol. 29, 111-113 (1956)
64. SIEGERT, F.:
Der chondrodystrophische Zwergwuchs (Mikromelie)
Erg. inn.Med.u.Kinderheilk. 8, 59-89 (1912)
65. SPRANGER, J.W., OPITZ, J.M., BIDDER, U.:
Heterogeneity of Chondrodysplasia Punctata.
Humangenetik 11, 190-212 (1970)
66. SPRANGER, J.W., BIDDER, U., VOELZ, C.:
Chondrodysplasia punctata (Chondrodystrophia calcificans)
Typ Conradi-Hünemann.
Fortschr. Röntgenstr. 113, 717-727 (1970)
67. SPRANGER, J.W., BIDDER, U., VOELZ, C.:
Chondrodysplasia punctata (Chondrodystrophia calcificans).
Der rhizomele Typ.
Fortschr. Röntgenstr. 114, 327-335 (1971)
68. SPRANGER, J.W., LANGER, WIEDEMANN:
Bone Dysplasias,
Fischer-Verlag, (1974)
69. STÜVE, A.:
Zur Chondrodystrophia calcificans congenita.
Kinderärztliche Praxis 21, 314-317 (1953)
70. SWOBODA, W.:
Beitrag zur Chondrodystrophia calcificans congenita
(Ein abortiver Fall dieser Erkrankung).
Ann. Paediat. 175, 322-342 (1950)
71. SWOBODA, W.:
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Mschr. Kinderheilk. 100, 444-447 (1952)
72. TASKER, W.G., MASTRI, A.R., GOLD, A.P.:
Chondrodystrophia calcificans congenita (Dysplasia epiphysialis punctata).
Amer. J.Dis.Child. 119, 122-127 (1970)
73. THEODOROU, S., LANITIS, G.:
Dysplasia epiphysialis hemimelica (Epiphyseal osteochondromata).
Helv. Paediat. acta 23, 195-204 (1967)
74. THIEL, J.-J., MANZKE, H., GUNSCHERA, H.:
Katarakt bei Chondrodystrophia calcificans connata (Conradi-Hünemann-Syndrom)
Klin. Mbl. Augenheilk. 154, 536-545 (1969)

75. TISDALL, F.F., ERB, I.H.:
Report of two cases with unusual calcareous Deposits.
Amer. J. Dis. Child 27, 28-38 (1924)
76. VIALLEFONT, H., COSTEAU, J.:
La maladie congénitale des épiphyses pointillées et ses manifestations
ophthalmologiques.
Arch. Ophthal. (Paris) 29, 575-586 (1969)
77. WEBER, A.:
Zur Frage der Chondrodysplasia calcificans congenita.
Helv. Paediat. acta 13, 228-238 (1958)
78. WIEDEMANN:
Ausgedehnte und allgemeine erblich bedingte Bildungs- und
Wachstumsfehler des Knochengerüsts.
M Schr. Kinderheilk. 102, 136-148 (1954)
79. WISKOTT, A.:
Mitteilung: Bestrahltes Ergosterin gegen Rachitis.
Münch. Med. Wschr. 76, 1430-1433 (1929)
80. ZIEGER, G.; CONTER, C.:
Morphology of Chondrodysplasia calcificans congenita.
Beitr. Pathol. 150, 76-86 (1973)

Herrn Priv.-Doz. Dr. J.-D. Murken möchte ich für freundliche Überlassung der Promotionsarbeit, seine Hilfe und für die immer vorhandene Diskussionsbereitschaft danken.

Herrn Dr. D. Kunze danke ich für seine Unterstützung bei der Vermessung.

Herrn Prof. Dr. K. Frey und Herrn Dr. H. Ingrisch bin ich sehr verpflichtet für die Durchsicht und Befundung der Röntgenbilder.

Ferner gilt mein Dank Frau Prof. Dr. M. Pichlmaier, Frau Dr. G. Paulsen, Herrn Priv.-Doz. Dr. B.-R. Balda, Herrn Dr. K. Kazner und Frau Müller-Lieben für die Durchführung der Spezialuntersuchungen.

Weiterhin danke ich den Kollegen des Kreiskrankenhauses Aalen, der Orthopädischen Klinik des Wichernhauses Altdorf und der Chirurgischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Ulm für die Überlassung der Röntgenbilder.

8. LEBENSLAUF

Am 2.1.49 wurde ich als Tochter des Chemikers Dr.rer.nat. Erich Umlauf und seiner Ehefrau Martha, geb. Falge, in Uffenheim/Krs. Neustadt/Aisch geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich in Heidelberg die Volksschule und anschließend das Hölderlin-Gymnasium, an welchem ich im Juli 1967 das Abitur bestand.

Vom WS 1967/68 an studierte ich in München Humanmedizin. Das Vorphysikum legte ich im Oktober 1968, das Physikum im April 1970 und das medizinische Staatsexamen im Juli 1973 ab. Von September 1973 bis August 1974 arbeitete ich als Medizinalassistentin im Kreiskrankenhaus München-Pasing. Im September 1974 erhielt ich dann die Approbation als Arzt. Von Oktober 1974 bis Mai 1975 war ich Assistenzärztin im Institut für Anästhesiologie der Universität München.

Im März 1974 heiratete ich den Arzt Sigurd Daum; im März 1975 kam unser Sohn zur Welt.

